Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Zur Frage der Wachstumsgeschwindigkeit gynäkologischer Carcinome

- Klinische Beobachtungen -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Christoph Lippelt

aus Stuttgart

1964

7961

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Zur Frage der Wachstumsgeschwindigkeit gynäkologischer Carcinome

- Klinische Beobachtungen -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Christoph Lippelt

aus Stuttgart

1964

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. H. Harms

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. -J. Spechter

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

1.) Einleitung S. 1

2.) Methodik und Problematik S. 6

3.) Über die Wachstumsgeschwindigkeit des Carcinoma colli uteri
- a.) Angaben aus der Literatur S. 9
- b.) Eigene Beobachtungen S. 17
- c.) Diskussion S. 29

4.) Über die Wachstumsgeschwindigkeit des Carcinoma corporis uteri
- a.) Angaben aus der Literatur S. 31
- b.) Eigene Beobachtungen S. 34
- c.) Diskussion S. 40

5.) Über die Wachstumsgeschwindigkeit des Carcinoma vulvae
- a.) Angaben aus der Literatur S. 42
- b.) Eigene Beobachtungen S. 44
- c.) Diskussion S. 45

6.) Über die Wachstumsgeschwindigkeit des Carcinoma vaginae S. 47

7.) Über die Wachstumsgeschwindigkeit des Carcinoma ovarii
- a.) Angaben aus der Literatur S. 49
- b.) Eigene Beobachtungen S. 51
- c.) Diskussion S. 57

8.) Zusammenhänge zwischen gutartigen und bösartigen Veränderungen am weiblichen Genitale S. 59

9.) Zusammenfassung S. 61

10.) Literaturverzeichnis S. 64

11.) Lebenslauf

EINLEITUNG

Die Frage nach der Wachstumsgeschwindigkeit maligner Tumoren ist unter den verschiedensten Gesichtspunkten immer wieder gestellt worden. Verschiedentlich wurde versucht, Wachstumsgesetze aufzudecken, in Zusammenhang mit der histologischen Beschaffenheit des Tumorgewebes, besonders seines Reifegrades, mit der Wachstumsform eines Tumors beispielsweise als Endophyt oder Exophyt, mit der Lokalisation des Tumors, mit dem Alter des Patienten, mit endokrinologischen Ausnahmesituationen und weiter unter vielen anderen Aspekten. Die Bedeutung der Frage nach der Wachstumsschnelligkeit bösartigen Gewebes liegt darin, daß man durch die Kenntnis eventuell bestehender Wachstumsgesetze etwas über die Prognose des Tumorleidens aussagen und auch die Therapie gezielter durchführen könnte. Denn wenn man wüßte, daß ein bestimmter Tumor gesetzmäßig ein schnelles Tiefenwachstum zeigt, würde man zweifellos die Therapie ausgedehnter gestalten, als es vielleicht dem Tastbefund entspräche. Sind nun solche Wachstumsgesetze maligner Neoplasmen aufgedeckt worden ?
Man weiß zwar, daß beispielweise Sarkome im allgemeinen schneller wachsen als Carcinome und daß auch die Differenzierung des Tumorgewebes für die Geschwindigkeit des Wachstums eine wesentliche Rolle spielt. So formuliert Bauer (2): " Was eine Krebszelle an Höhe der Differenzierung verliert, gewinnt sie zugleich an Energie des Wachstums ". Oder noch deutlicher Letterer (43): " Die Wachstumsgeschwindigkeit der Geschwulstgewebe scheint oft mit ihrer Differenzierung in sofern verbunden, als rasches Wachstum mit verminderter Differenzierung und diese wieder mit erhöhter Agressivität, also Bösartigkeit der Geschwulst gekoppelt ist." Wie wir noch zeigen werden, läßt sich auch aus den Wachstumsformen wie bei den oben genannten Endo- und Exophyten ein Anhalt für die Wachstumsgeschwindigkeit finden in dem Sinne nämlich, daß die

Endophyten ein schnelleres Tiefenwachstum zeigen, also früher inoperabel sind als die Exophyten. Auch dem Alter der Patientin mißt man eine Bedeutung für die Wachstumsschnelligkeit zu, worüber Labhardt sagte : " Je jünger die Patientin, desto rascher die Neubildung " oder Machenhauer (46): " Je älter der Patient, desto gutartiger das Carcinom ". Der lange Streit um die Beeinflussung des Tumorwachstums durch die Gravidität ist wohl heute dahin entschieden, daß die Schwangerschaft selbst jedenfalls in ihren späten Stadien keinen deutlichen Einfluß auf das Wachstum hat, daß dieses jedoch im Puerperium einen starken Impuls empfängt (78, 36, 49 u.a.).
So sind eine ganze Reihe von Teilaspekten zur Wachstumsgeschwindigkeit maligner Tumoren aufgedeckt worden. Aber sie alle sind keine Gesetze. Es sind gehäufte Möglichkeiten biologischen Verhaltens, es sind Anhaltspunkte und Hinweise aber keine Gesetze. Es ist gerade diese Gesetzlosigkeit, die den bösartigen Tumor kennzeichnet. Die sinnlose Vernichtung des befallenen Organismus und damit die Selbstvernichtung ist das einzige sichere Gesetz, dem bösartiges Gewebe untersteht.
Es ist nicht verwunderlich, daß jene Forscher, die sich mit dem Wachstum maligner Tumoren beschäftigen auch immer wieder von der Unfassbarkeit der Wachstumsgesetze sprechen. So meint Bauer (2) : "Dass jede Krebsgeschwulst ihren besonderen biologischen Charakter aufweist und daß jede ihre eigenen Gesetze des Wachstums in sich trägt", ebenso berichtete Kermauner (64), daß ihn "alle Versuche irgendeine Übereinstimmung zwischen Wachstumsform und Prognose herauszufinden vollkommen enttäuscht" hätten und Schottländer (64) stellte fest, daß "die Größe des Tumors weitgehend unabhängig ist von der Dauer der Erkrankung und dem Alter der Patienten".
So kommt es, daß man letzten Endes das Wachstumsproblem maligner Tumoren nicht genauer formulieren kann als Letterer (43), der schreibt: "Geschwülste können

langsames und rasches im Vergleich zum Wachstumstempo normaler Gewebe beschleunigtes oder verzögertes Wachstum haben." Die Ursache für die großen Unterschiede in den Wachstumsgeschwindigkeiten bösartiger Geschwülste bleibt im Dunkel.

Im Gegensatz zur Anarchie im bösartigen Tumorgewebe gehorcht das Wachstum normaler Zellen und Organismen der sogenannten Robertsonschen Gleichung $\log \frac{X}{A-X} = K\ (t-t_1)$ wobei X das Gewicht zur Zeit t, A das Maximalgewicht, welches der Körper erreicht, t_1 die Zeit des halben Maximalgewichtes und K eine Konstante ist. L.Karczay und J.Jány versuchten 1931 nachzuweisen, daß auch die Malignome der Robertsonschen Gleichung des Wachstums gehorchen allerdings mit einer sehr variablen für die einzelnen Tumortypen charakteristischen Konstanten K. Eine andere sehr klare Wachstumsgleichung für Tumoren wurde 1948/49 von Druckrey und Kupfmüller aufgestellt, wobei das Tumorwachstum als Differenz zwischen der Geschwindigkeit der Zellvermehrung und deren Absterbegeschwindigkeit in Abhängigkeit von Milieubedingungen verstanden wird.

Ein weiterer Begriff zur Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit von Tumoren ist die sog. Tumorverdoppelungszeit (tD) (19,55). Es handelt sich dabei um die Zeit, in welcher das Tumorvolumen um 100 % zugenommen hat. Um die Tumorverdoppelungszeit mit einer komplizierten Formel, einen speziellen Rechenschieber oder einem Normogramm berechnen zu können, bedarf es zweier röntgenologischer Messungen in einem zeitlichen Abstand und der Voraussetzung, daß ein Tumor gleichmäßig an Volumen zunimmt. Für Seminome und kleinzellige Bronchuskarzinome werden etwa 30 d (d=dies), für Mamma- und Rektumkarzinome etwa 90 d und mehr angegeben. Sogar zu einer gewissen Differentialdiagnose soll man die Tumorverdopplungszeit heranziehen können. Eine wichtige Frage zum Problem der Wachstumsgeschwindigkeit ist auch, von welchem Zeitpunkt ab man die Wachstumsrate messen soll. Wir wollen nicht auf die verschiedenen Theorien der Carcinogenese eingehen, am Anfang jedenfalls

steht die Cancerisierung der Zelle, die Bildung der Geschwulstanlage, bei fortwirkendem Reiz kommt es dann zu einer mehr oder weniger langen Latenz, die in der Auslösung des Geschwulstwachstums endet (43). Es folgt noch eine Zeit klinisch symptomlosen Wachstums bis schließlich die Krankheit subjektiv bemerkbar wird. Man sieht also, daß das Wachstum nicht kontinuierlich von der Bildung der Geschwulstanlage bis zum Untergang des Organismus fortschreitet, sondern dazwischen eine Latenzeit eingeschaltet ist. Theoretisch müßte man die Latenzzeit von der Cancerisierung der Zelle bis zum allerersten Aufflammen des Geschwulstwachstums rechnen, praktisch ist das natürlich nicht möglich.
So rechnet man die Latenzzeit von da an, wo ein Gewebe makroskopisch und mikroskopisch unauffällig war bis zu dessen erstmalig nachweisbarer Verkrebsung. Zwei Fragen allerdings lassen die so gefundenen Zeiten problematisch werden: 1. waren nicht vielleicht schon einige Krebszellen die auch der histologischen Diagnose entgehen am Anfang dabei und 2. haben wir wirklich den allerersten Augenblick der Verkrebsung erfaßt ?
Für die Latenzzeit beim menschlichen Krebs fand man (56) (1955) erhebliche Schwankungen, die von Wochen-Monaten bis Jahre-Jahrzehnte reichten (56). Wenn man solche Angaben auch immer vorsichtig verwerten sollte, so ist es doch auffällig, daß immer wieder von sehr kurzen Latenzzeiten berichtet worden ist: Fischer-Wasels (1928) Epiglottiscarcinom 35 Tage nach Kampfgasinhalation, Touraine und Rouzand (1941) Unterlippenverbrennung 21 Tage vor Lippenkrebs, Askanazy (1931) 30 und 16 Tage nach Verbrennungen Auftreten von Hautkrebs, ähnliche Angaben finden sich auch bei Arndt (1933) und Nuytten und Driessens (1936) zitiert nach (2). Sicher sind dieses Ausnahmefälle, sie werden deshalb aber nicht unwichtiger für die Beurteilung der Schnelligkeit mit welcher Carcinome auftreten können. "Das Problem der Latenz ist ein Teilproblem hoher Wertigkeit" schreibt

Bauer. Durch die Verbindung mit dem Wachstumsproblem werden wir bei der Besprechung der Wachstumsgeschwindigkeit gynäkologischer Carcinome immer wieder darauf zurückkommen müssen.

METHODIK UND PROBLEMATIK

Um die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors beurteilen zu können, müssen mindestens zwei Untersuchungsbefunde in einem gewissen zeitlichen Abstand von einander vorliegen. Zu diesem Zweck suchten wir uns aus dem Carcinomgut der Universitäts-Frauenklinik Tübingen mittels des Lochkartensystems aus den Jahren 1948 bis 1960 jene Fälle heraus, die eine Eintragung unter der Rubrik "Spezielle Genitalanamnese" hatten, die also vor ihrer Carcinomerkrankung wegen irgendwelcher Genitalbeschwerden bei einem Fachgynäkologen oder bei einem in seiner Ausbildung bekannten praktischen Arzt in Behandlung waren und dort gynäkologisch untersucht worden sind. Unter 3000 Carcinomfällen in diesem Zeitraum fanden wir so 600 Patientinnen (20 %), die eine positive Genitalanamnese hatten. Später nahmen wir noch einzelne uns geeignet erscheinende Fälle aus den Jahren 1960 bis 1963 hinzu. Die hohe Zahl von 600 Fällen aus den Jahren 1948 bis 1960 wurde im Laufe der Zeit jedoch erheblich vermindert besonders dadurch, daß wir zunächst Genitalbeschwerden, die bis zu 10 Jahre zurücklagen mit aufgenommen hatten, in der letzten Ausarbeitung dann jedoch nur noch die Genitalanamnese der beiden zurückliegenden Jahre berücksichtigten. In den selteneren Fällen lag den Journalen ein exakter früherer Befundbericht, etwa des Arztes, der die Patientin schon früher behandelt hatte oder auch unserer eigenen Ambulanz bei. Hier war dann der Zeitabschnitt, in welchem das Carcinom entstanden sein muß, relativ leicht zu beurteilen. Oft aber waren die Angaben gänzlich unbrauchbar etwa in dem Sinn, daß in der Anamnese nur eine "Ätzbehandlung am Muttermund" ohne Angabe des Arztes vermerkt und die Patientin in der Zwischenzeit verstorben war, so daß man die Anamnese auch nicht mehr präzisieren konnte, In anderen Fällen schrieben wir

an die Patientin, die uns dann den Namen des damals behandelnden Arztes mitteilte. Sofern der Name des Arztes oder des Krankenhauses schon im Journal vermerkt waren, schrieben wir direkt dorthin und baten um die damaligen Befunde, die wir auch in den meisten Fällen erhielten, oft jedoch wegen Ungenauigkeiten nicht verwerten konnten. Auf diese Weise verschickten wir etwa 130 Fragebögen. Nach Auswertung aller Antworten und schon vorliegender Befunde kamen wir schließlich auf 181 Fälle, deren Genitalanamnese mit gutartigen, gynäkologischen Befunden bis zu 6 Jahre zurückreichte. Dadurch, daß wir uns dann auf 2 Jahre beschränkten, sank die Zahl auf 113 Fälle, die sich in 77 Collum-Carcinome, 15 Corpus-Carcinome, 13 Ovarialmalignome und 7 Vulva und 1 Vaginalmalignome aufteilen.

Durch Aufstellung von Größenmaßstäben, die wir bei der Besprechung der einzelnen gynäkologischen Carcinome erläutern werden, versuchten wir uns eine Vorstellung von der jeweiligen Größe und Ausdehnung des Tumors zu machen.

Aber obgleich wir so kritisch wie möglich die Befunde aus der Anamnese, also zu jener Zeit, wo noch nichts Bösartiges bestanden haben soll, gesichtet haben, sind die Angaben nach wie vor relativ unsicher, sodaß unsere Ergebnisse keinen Anspruch auf Exaktheit erheben können oder wollen. Überhaupt nicht zur Diskussion kann die Frage stehen, ob damals nicht doch schon mikroskopisch ein latentes Carcinom bestanden hat. Wir müssen uns hier, besonders natürlich im Falle des Collum.Carcinoms, auf den makroskopisch unauffälligen Spiegelbefund des damals behandelnden und uns bekannten Arztes oder Gynäkologen verlassen. Beim Vulva-Carcinom mußten wir die allerdings glaubhaften Aussagen der Patientinnen selbst mit verwerten. Bei den Uteruskörperkarzinomen gingen Abrasiones in der Anamnese voraus, sodaß wir hier sogar einen mikroskopischen Befund haben. Dabei setzen

wir allerdings voraus, daß diese Abrasio in jedem Falle lege artis durchgeführt wurde, was einen weiteren Unsicherheitsfaktor bedeutet. Sehr schwierig wird die Beurteilung bei den Ovarial-Neoplasmen, denn nur in einzelnen Fällen gingen Laparotomien voraus, so daß man auf recht subjektive Tastbefunde angewiesen ist und die Ergebnisse nur mit Vorsicht verwerten kann.
Man sieht also, daß eine ganze Reihe von Unsicherheitsfaktoren der Lösung der Frage nach der Wachstumsgeschwindigkeit gynäkologischer Carcinome auf diesem Wege entgegenstehen. Dennoch hoffen wir gemeinsam mit Angaben aus der Literatur einen Beitrag zu diesem Thema leisten zu können.

ÜBER DIE WACHSTUMSGESCHWINDIGKEIT DES CARCINOMA COLLI UTERI

1.) ANGABEN AUS DER LITERATUR

Im Gegensatz zu den meisten anderen inneren Organen ist das collum uteri besonders die portio vaginalis uteri auf Grund ihrer anatomischen Lage der Betastung und Betrachtung durch den Untersucher verhältnismäßig leicht zugängig. Dadurch wird es möglich Entstehung und Wachstum eines Carcinomes gut zu verfolgen. Da natürlich nach der Diagnose eines Collum Carcinomes sofort die Therapie einsetzt, wird man nur in Einzelfällen, wenn beispielsweise die Patientin der Behandlung fernbleibt, das ungehinderte Carcinomwachstum beobachten können. Etwas häufiger findet man Patientinnen, die eine gewisse Zeit vor ihrer Carcinomerkrankung gynäkologisch untersucht worden sind, sodaß Portiobefunde vorliegen, von denen aus man die Wachstumsgeschwindigkeit eines Collum-Carcinomes berechnen kann. Eng verbunden mit der Wachstumsschnelligkeit ist die Latenzzeit, die zwischen auftretenden Atypien, den sogenannten Praecancerosen und dem manifesten Carcinom liegt. Wenn man das Wachstumsproblem maligner Neoplasmen betrachten will, kann man nicht dort beginnen, wo das mehr oder weniger schnelle Wachstum der Geschwulst ausbricht, ohne auf die unter Umständen sehr lange "Wachstumszeit", die zu dem Malignom hingeführt hat, wenigstens einen kurzen Blick zu werfen. Hillemanns und Rha (24)(1962) beschrieben den möglichen Weg vom normalen Epithel über die verschiedenen Atypien,auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, bis zum Carcinom. Vom Standpunkt des Wachstums ist dabei wichtig, daß die Zellzahl mit zunehmender Atypie ansteigt, beim Ausbruch des eigentlichen invasiven Carcinoms jedoch sehr plötzlich wieder auf Normalwerte abfällt. In einem Fall mit Zeitangaben entsteht aus einem unruhigen Plattenepithel in 9,5 Monaten ein kirschgroßer Exophyt an der Portio. In seiner umfangreichen Arbeit "Entstehung und Wachstum des Zervixkarzinoms" (1963) berichtet H.G.Hillemanns, daß das atypische Portioepithel

wie der Morbus Bowen und die Erythroplasie eine Praecancerose sei, die in 50 - 70 % zum Carcinom werde. Wahrscheinlich, so schreibt Hillemanns, gehen die meisten Portiocarcinome biphasisch aus Vorstufen hervor, trotzdem vermutet er, daß es eine monophasische Carcinomentstehung ohne Latenzzeit gibt. Wie u.a. Altmann, Marquard, O.Warburg, Negelein und Eschbach betonen, findet in der Latenzzeit ein gleitender Übergang von der Normalzelle zur Carcinomzelle statt (zit. nach 24, 25). Für die Latenzzeit vom Oberflächencarcinom bis zum invasiven Carcinom werden folgende Zahlen angegeben: Scipiades und Stevenson im Durchschnitt 3,9 Jahre, Herting und Younge 0,9 - 13 Jahre, Jones 1 - 17 Jahre, Galvin, Jones Telinde durchschnittlich 7,9 Jahre, Limburg 3 - 16 Jahre. Zahlen also mit beträchtlichen Schwankungen. In den von Hillemanns angegebenen Fällen schwankt die Latenz von 9,5 Monaten bis 7 Jahre. J.E.Ayre gibt an: "In etwa 10 % der Fälle dürfte die Wachstumsgeschwindigkeit derart sein, daß das praeinvasive Stadium innerhalb eines Jahres oder etwas schneller durchlaufen wird, in über 2/3 in 1 bis 5 Jahren, in etwas weniger als 1/4 wohl in mehr als in 5 Jahren". Kottmeier und Held finden eine durchschnittliche Latenzzeit von 5,5 Jahren während Hohlbein 12 Monate bis 5.5. Jahre angibt. Nach Feyrter, Hinselmann, Runge, Bajardi und den vorher genannten muß man für die Latenzzeit des Portiocarcinomes Schwankungen von 3 Wochen bis 14 Jahre und mehr annehmen.

Bis zur Ausbildung der Krebszelle und der kritischen Zellzahl (Druckrey 1954, Mühlbock 1957) ist die Latenzzeit relativ groß, dann aber erfolgt die Infiltration in wenigen Tagen bis Wochen (Fisher, Holomon, Berenblum, Hillemanns) (zit. nach 24, 25).

Die Entstehung des Carcinoma colli uteri und damit auch seine Wachstumsgeschwindigkeit ist ein Geschehen, in welchem sich mehr oder weniger schnell hintereinander eine langsame Phase der gleitenden Cancerisierung der Zelle mit anschließender Latenzzeit und eine sprunghafte Phase

beim Beginn der Invasion folgen. Dieser Sprung wird in 3 Vorgängen deutlich: 1. Plötzlicher Abfall der Zellzahl (24, 25). 2. Sprunghafter Wechsel der Zellmorphologie an der Stelle des ersten infiltrierenden Kontaktes mit dem Stroma (Verquellung und Eosinophilie des Cytoplasma, Schichtungskugeln, vergrößerte, bläschenkörnige Kerne)(8). 3. Sprunghafte Zunahme der Ausbreitung der Veränderung an der Portio (8).

Bei unseren eigenen Beobachtungen kommen wir auf Wachstumszeiten, die nichts darüber aussagen, ob der beispielweise hühnereigroße Exophyt in dem Jahr, das seit dem Befund einer unauffälligen Portio verstrichen ist, kontinuierlich gewachsen oder in wenigen Wochen entstanden ist. Sicher beinhalten unsere Wachstumszeiten die symptomfreie Zeit und einen Teil der Latenzzeit, es scheint daher gerechtfertigt, noch ein Mal einzelne Latenzzeiten aus der Literatur anzuführen. Aus Portioleukoplakien entwickelte sich nach 10 Jahren (58), nach 12 Jahren (41), nach 4 - 6- 8 Jahren (v.Fraqué zit. nach 26), nach 4 Jahren 7 Monaten (70) ein Carcinom. Petersen beobachtete die Entstehung von 34 Carcinomen aus den verschiedensten praecanceroesen Portioveränderungen durchschnittlich in 3,7 Jahren mit Schwankungen von 5 Monaten bis 8 Jahre. H.L.Kottmeier beschreibt wie sich von 31 intraepithelialen Epitheliomen (Carcinoma in situ) 22 in einer Zeit zwischen 8 Monaten und 19 Jahren zum invasiven Carcinom entwickelten.

F.v.Mikulicz-Radecki beschreibt einen Fall,in dem sich ein Ca-colli I in 8 Jahren aus einem Oberflächencarcinom entwickelte, Mussey zwei weitere in 6 und 10 Jahren. Zehn atypische Epithelbefunde wurden nach Höhrmann und Freese in 1 bis 9 Jahren zum Carcinom.

Will man etwas über die Wachstumsgeschwindigkeit des Collumcarcinoms aus der Literatur erfahren, so muß man sich vor allem an die Entstehungszeiten halten, denn über die eigentliche Wachstumsgröße wird nur in seltenen Fällen etwas ausgesagt.

In gewisser Weise sagt auch das Auftreten von Stumpfcarcinomen nach supravaginaler Uterusamputation etwas über Entstehungs- und Wachstumsgeschwindigkeit. Prozentual tritt das Stumpfkarzinom nach supravaginaler Unterusamputation in 2,8 - 7,2% auf (72, 60, 15). Der zeitliche Abstand von der supravaginalen Uterusamputation beträgt nach Roth durchschnittlich 8,1 Jahre, nach Black 2 - 4 Jahre, nach Wallon 2 Monate bis 28 Jahre, nach Bound von unter 16 Monaten bis über 10 Jahre, nach Cotte und Notter 3 Jahre und mehr. Im Zuge ihres Berichtes über die Therapie des gesteigert atypischen Epithels (=Carcinoma in situ, siehe Tübinger Symposion vom 16.7.1955) sehen Hohlbein und Ganse (1960) nach 12,22,24,24,34,50,51 Monaten nach Excision oder Teilamputationen invasive Carcinome auftreten. Obgleich die Zervixkarzinome der Säuglinge ganz anderen Wachstumsgesetzen unterstehen (es gibt in diesem Alter z.B. nur Adenocarcinome), seien sie prinzipiell bei der Frage der Wachstumsgeschwindigkeiten von Collumcarcinomen mit angeführt: 3mal wurde ein Collumcarcinom bei 7 Monate alten Säuglingen beobachtet (74), 2mal bei einem 11 Monate alten Säugling (7).
Die Bösartigkeit, d.h. also auch die Wachstumsgeschwindigkeit zeigt sich darin, daß von allen Kindern nur ein 11-Monate-Säugling gerettet werden konnte. Eine Ausnahmesituation stellt, wie schon angedeutet, auch die Schwangerschaft und das Wochenbett dar. Auch hier gibt es für die Wachstumsgeschwindigkeit keine festen Regeln (Siegmund 1954). Gefördert wird das Wachstum eines Krebses wohl sicher nicht (Breisky, Theilhaber, A.Mayer nach 21), ob es aber gehemmt wird (Hartl) ist auch nicht klar. Aus der Universitäts-Frauenklinik Basel wird ein Fall berichtet, bei dem 4 Jahre und 3 Monate nach der Diagnose einer gesteigerten Epithelatypie der Portio in gravidatate bei einer erneuten Gravidität ein Carcinoma colli I-II diagnostiziert wurde. Auch Katz teilte einen Fall mit, bei welchem eine Probeexcision ein Portiocarcinom ergeben hatte, 10 Monate später kam die Frau mit einer Gravidität mens IV und einem kleinen Exophyten wieder zur Aufnahme.

In beiden Fällen muß man die Frage stellen, ob es sich um primär langsam wachsende Tumoren handelte, oder ob der endokrine Einfluß der Schwangerschaft hemmend gewirkt hat. Den anerkannt unheilvollen Einfluß des Puerperiums auf das Wachstum eines Collumcarcinoms demonstrieren zwei Fälle, in welchen 6 Wochen nach einer Entbindung bei der kein pathologischer Befund festgestellt wurde, ein praeinvasives und ein invasives Portiocarcinom entdeckt wurde (11). Leider wird in der Literatur selten über die eigentlichen Wachstumsformen des Collumcarcinoms also über Exophyten, Endophyten, oder flächenhafte Carcinome und ihre Prognose berichtet. Kermauner aber mutmaßte schon, daß die operablen Fälle vorwiegend, wenn auch schon zum Teil zerfallene Exophyten sind, während die inoperablen wohl Endophyten sind. Bestätigt wurde er in gewisser Weise in neuerer Zeit durch eine Arbeit von Weishaar und Wölfel, die den Erfolg der Strahlentherapie und die Wachtumsform des Collumcarcinoms vergleichen und zu dem interessanten Ergebnis kommen, daß die 5-Jahres-Heilung bei den Exophyten im II.Stadium 62 %, im III.Stadium 36 % beträgt, bei den Endophyten jedoch im II.Stadium auf 42 %, im III.Stadium auf 19 % abfällt. An Versuchen die Wachstumsgeschwindigkeit des Collumcarcinoms definieren, hat es allerdings nicht gefehlt. Stähler und Goedecke schätzten eine durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit von 1 Monat bis zum Stadium I, von 3 Monaten bis zum Stadium II, von 6 Monaten bis zum Stadium III und von 12 Monaten bis Stadium IV. Stähler berichtet aber gleichzeitig über ein Portiocarcinom, das erst nach 7 Monaten im Stadium II und nach 18 Monaten im Stadium III war und warnt,..."daß jeder Schluß von dem Ausdehnungsgrad des Krebses auf seine Wachstumszeit ein Trugschluß sein kann."
Für die klinische Latenz, also die symptomfreie Zeit, gibt Stähler durchschnittlich 2,7 Monate an. Diesen Ansichten widerspricht Liepelt (44) mit Holtermanns (31)

langsam wachsenden Fällen (siehe unten), wie er überhaupt meint, daß die symtomfreie Zeit wahrscheinlich nur kurz und ohne praktische Bedeutung sei.
Die Dauer des Leidens eines unbehandelten Collumcarcinoms wird von verschiedenen Forschern verschieden angegeben: Hoffmann, Leitsch, Zweifel kommen durchschnittlich auf 18 bis 24 Monate, wobei nach 6 bis 8 Monaten das Carcinom inoperabel war (zitiert nach 44). Gusserow findet 16 bis 20 Monate, Tanner und Säxinger 6 Monate bis 4,5 Jahre, Wilson 23 Monate, Wells bis 7 Jahre, Campermann bis 15 Jahre, Seyfert 3 bis 4 Jahre,(zitiert nach Kermauner in 21), Ruge etwa 2 Jahre.
Diese Zeitangaben lassen auch auf die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit des Collumcarcinoms zurückschließen. Zum Abschluß dieser Betrachtungen über die Angaben in der Literatur seien jene Fälle von Collumcarcinom angeführt, die als Extreme anzusehen sind, zwischen denen die Wachstumsgeschwindigkeit variiert, also Fälle mit besonders schneller oder besonders langsamer Wachstumsgeschwindigkeit.
In ihrer 1912 erschienen Mongraphie "Uteruskarzinom" schreiben Schottländer und Kermauner bei einer Gegenüberstellung von Aufnahmebefund und Dauer des Leidens "..daß die großen Collumcarcinome sowohl die drüsigen als auch die soliden zumeist nach 5 bis 6 Monaten, wenn sie solide sind auch schon nach 2 bis 3 Monaten eine bedeutende Größe erreichen". Es war ihnen also sehr wohl das schnelle Wachstum bekannt. Wie beängstigend schnell allerdings das Collumkarzinom wachsen kann, zeigen uns erst die Angaben in der Literatur.
Forst teilte 1922 den Fall einer 49-jährigen Patientin mit, bei welcher aus einer hypertrophischen Portio innerhalb von 31 Tagen ein fast faustgroßer Exophyt wuchs. Mibayaski (1925) spricht von einem faustgroßen inoperablen unreifen Plattenepithelcarcinom, das sich bei einer 47-jährigen Patientin innerhalb von 32 Tagen

aus einer karzinomverdächtigen Portio entwickelte. Weinzierl berichtete, daß 9 Tage nach einer Probeexcision aus einer Portioerosion, welche ein Carcinom ergab, die Portio einen kleinhühnereigroßen Blumenkohltumor trug. A.Mayer beobachtete den Fall einer 22-jährigen Patientin, bei der innerhalb von 10 Tagen ein eben erst sichtbares Portiocarcinom zu einem billardgroßen Exophyten heranwuchs. Ganz extrem schnell ist das Wachstum eines Collumsarkoms, von dem 1939 Rauscher Mitteilung machte, es war bis zum Introitus vorgewuchert, wurde bis zur Portio entfernt und war nach 3 Wochen wieder bis zum Introitus gewachsen.
Dennoch sollte man solche Fälle immer als große Seltenheit betrachten, ebenso wie jene Fälle von Collumcarcinom, die eine extrem langsame Wachstumsgeschwindigkeit zeigen.
Als erster veröffentlichte Holtermann 3 Fälle von Collumcarcinom, welche 14, 16 und 21 Monate beobachtet wurden und immer noch operabel waren. Bis dahin galt, daß durchschnittlich das Collumcarcinom nach 6 bis 8-monatlicher Symptomzeit inoperabel wurde und nach 18 bis 24 Monaten ad exitum führte. Ruge berichtet 1940 von 2 Fällen, wobei in einem Fall ein Plattenepithelcarcinom der Portio diagnostiziert wurde, welches 3 Jahre später erst im Stadium I bis II war, im anderen entwickelte sich in 20 Monaten aus Atypien der Gruppe IV nach Hinselmann ein carcinoma colli I. Limburg beschreibt 1942 zwei histologisch gesicherte oberflächliche Collumcarcinome, die 4 und 5 Jahre beobachtet wurden, ohne daß es zu einer Größenzunahme kam. Ein offenbar extrem langsam wachsendes Plattenepithelcarcinom der Portio teilte 1960 Navratil mit, wobei 7 Jahre und 4 Monate nach der Diagnose erst das Stadium II erreicht wird. Aus der Baseler Universitäts-Frauenklinik wurde der Fall bekannt, daß 3,5 Jahre nach der Diagnose von gesteigerten Epithelatypien und fraglich beginnendem Plattenepithelcarcinom erst das Stadium I-II gefunden wurde.

Wir stellen also fest, daß die Wachstumsgeschwindigkeit des carcinoma colli uteri sehr verschieden sein kann. Einmal bildet sich in 9 Tagen ein hühnereigroßer Exophyt, ein anderes Mal dauert es mehr als 7 Jahre, um das Stadium II zu erreichen.

2.) EIGENE BEOBACHTUNGEN

Zunächst teilen wir die carcinomatösen Portioveränderungen in endophytisch , rasenartig und exophytisch ein. Diese 3 Wachstumsformen werden je nach ihrer Größe weiter in Alpha und Beta unterteilt, wobei Alpha endophytisch bis fingerendgliedgroß,(ca. 3-3,5 ccm Volumen) rasenartig bis zu einer Ausdehnung von 2:2 cm und exophytisch bis bohnengroß (ca. 0,5-0,7 ccm) bezeichnen soll, während Beta alle größeren Veränderungen zusammenfaßt. Wir kommen also zu folgender Einteilung

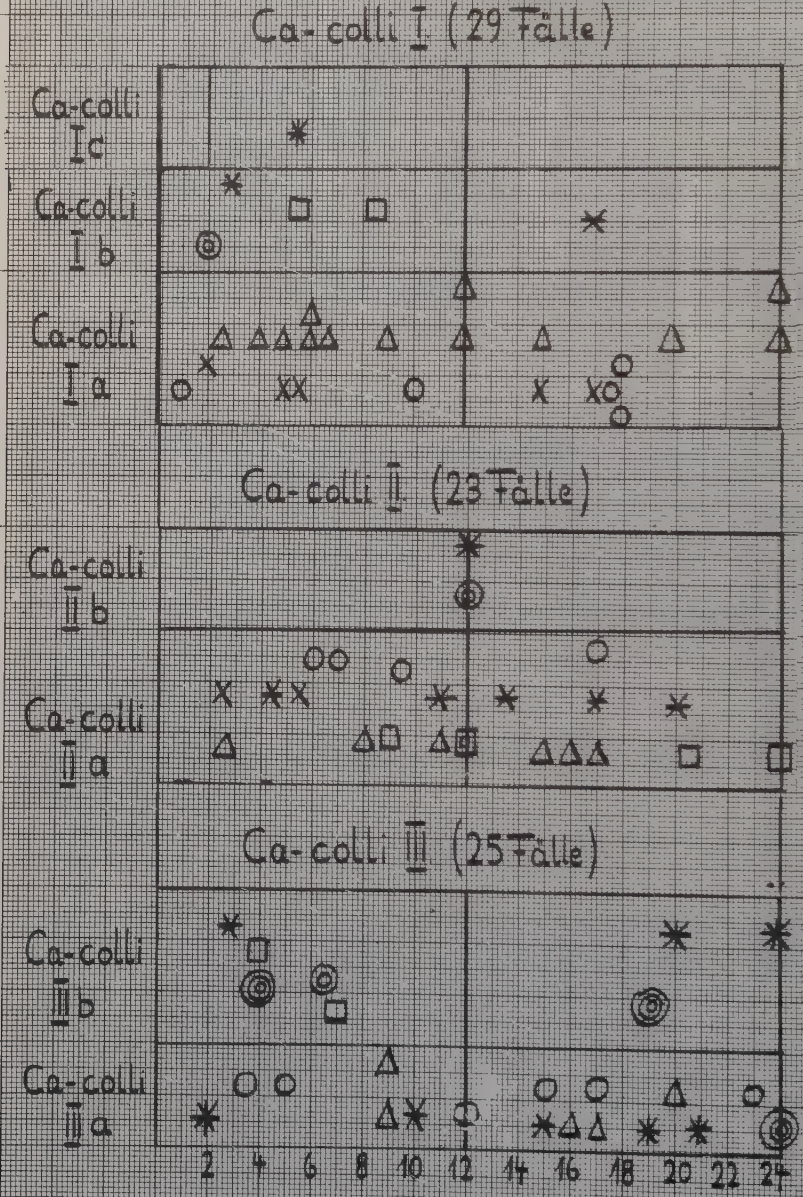
(Tbl. 1):

Stadium		Endophyt (Krater)	Rasenartig (Ulcera,Erosio)	Exophyt	Ausdehnung
Ca colli I	α	bis fingerendgliedgroß	Ausdehnung bis 2x2	bis bohnengroß	Ia
	β	bis hühnereigroß	bis Ausdehnung 3x3	bis hühnereigroß	Ib
		Überhühnereigroß	mehr als 3x3	über hühnereigr.	Ic
Ca colli II					IIa bis 2cm paracervical IIb bis 4cm i.d. Parametr.o.flächenhafte Infiltr.bis Beckenwand
Ca colli III					IIIa Nur Parametr. mit einschl.Beckenwand IIIb Nur Parametr.+Vagina

Der zeitliche Ausgangspunkt unserer Beobachtungen über Wachstumsgeschwindigkeit gynäkologischer Carcinome ist das Datum einer gynäkologischen Untersuchung,bei welcher kein pathologischer Befund erhoben werden konnte. Patientinnen, die innerhalb von 2 Jahren nach einer solchen Untersuchung mit einem gynäkologischen Carcinom zur Aufnahme kamen, bilden unser Beobachtungsgut.
77 Fälle von carcinoma colli uteri unterteilen sich in 29 Ca-colli I, 23 Ca-colli II und 25 Ca-colli III.

Abb. 1 - 3

Carcinoma colli uteri und seine Wachstumsformen



Davon sind 21 Endophyten, 32 Rasenartige und 24 Exophyten (Abb. 1-3). Diese Wachstumsformen verteilen sich auf die verschiedenen Stadien folgendermaßen:
Von 21 Endophyten gehören 6 zum Ca-colli I und zwar 5 zum Ca-colli Ia und 1 zum Ca-colli Ib, 5 zu Ca-colli II und zwar 4 zum Ca-colli IIa und 1 zum Ca-colli IIb, 10 zum Ca-colli III und zwar? zu Ca-colli IIIa und 3 zu Ca-colli IIIb.
Von 32 Rasenartigen gehören 15 zum Ca-colli I und zwar 13 zum Ca-colli Ia und 2 zum Ca-colli Ib, 10 zum Ca-colli II und zwar alle 10 zum Ca-colli IIa, 7 zum Ca-colli III und zwar 5 zum Ca-colli IIIa und 2 zum Ca-colli IIIb.
Von 24 Exophyten gehören 8 zum Ca-colli I und zwar 5 zum Ca-colli Ia, 2 zum Ca-colli Ib und 1 zum Ca-colli Ic, 8 zum Ca-colli II und zwar 7 zum Ca-colli IIa und 1 zum Ca-colli IIb, 8 zum Ca-colli III und zwar 5 zum Ca-colli IIIa und 3 zum Ca-colli IIIb.
Im folgenden wollen wir die einzelnen Wachstumsformen gesondert betrachten und die Frage untersuchen, ob diesen verschiedenen Formen auch verschiedene Wachstumsgeschwindigkeiten eigen sind.
Abbildung 4 zeigt alle 21 endophytisch wachsende Carcinome unseres Beobachtungsgutes auf die verschiedenen Stadien verteilt und in Abhängigkeit von der Zeit (jeweils 4 Monate zusammengefaßt), wobei die größeren Befunde (Beta!) besonders hervorgehoben sind.
Abbildung 5 zeigt alle 32 rasenartig sich ausbreitenden Carcinome unseres Beobachtungsgutes in der gleichen Verteilung auf Stadien und Zeit wie in Abb. 4.Auch hier sind die größeren Befunde (Beta!) hervorgehoben.
Abbildung 6 zeigt alle 24 exophytisch wachsende Collumcarcinome unseres Beobachtungsgutes auf die verschiedenen Stadien und die Zeit verteilt wie in Abb. 4 und 5. Die größeren Befunde (Beta!) sind wieder hervorgehoben.

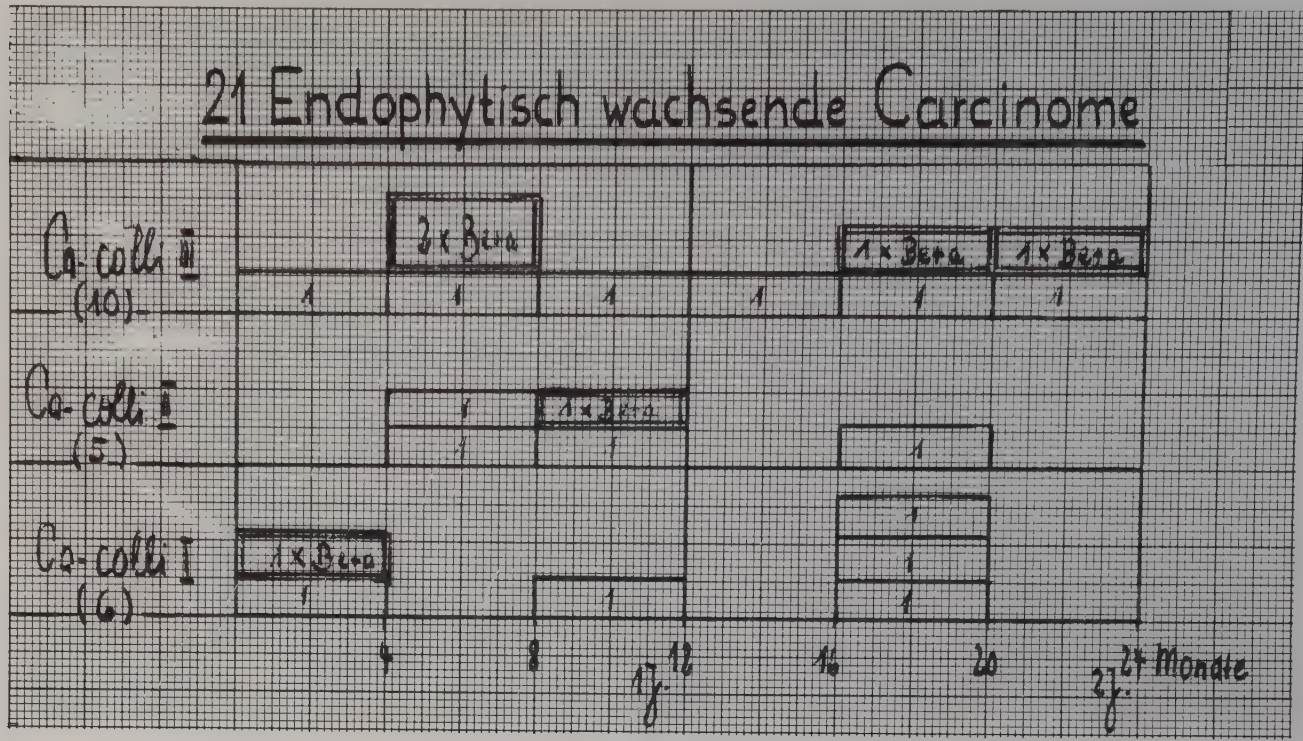

21 Endophytisch wachsende Carcinome
Ca-colli III (10)
Ca-colli II (5)
Ca-colli I (6)
3 x Best.
1 x Best.
1 x Best.
1 x Best.
1 x Best.
4
8
12
16
20
24 Monate
1 J.
2 J.

Abb. 4

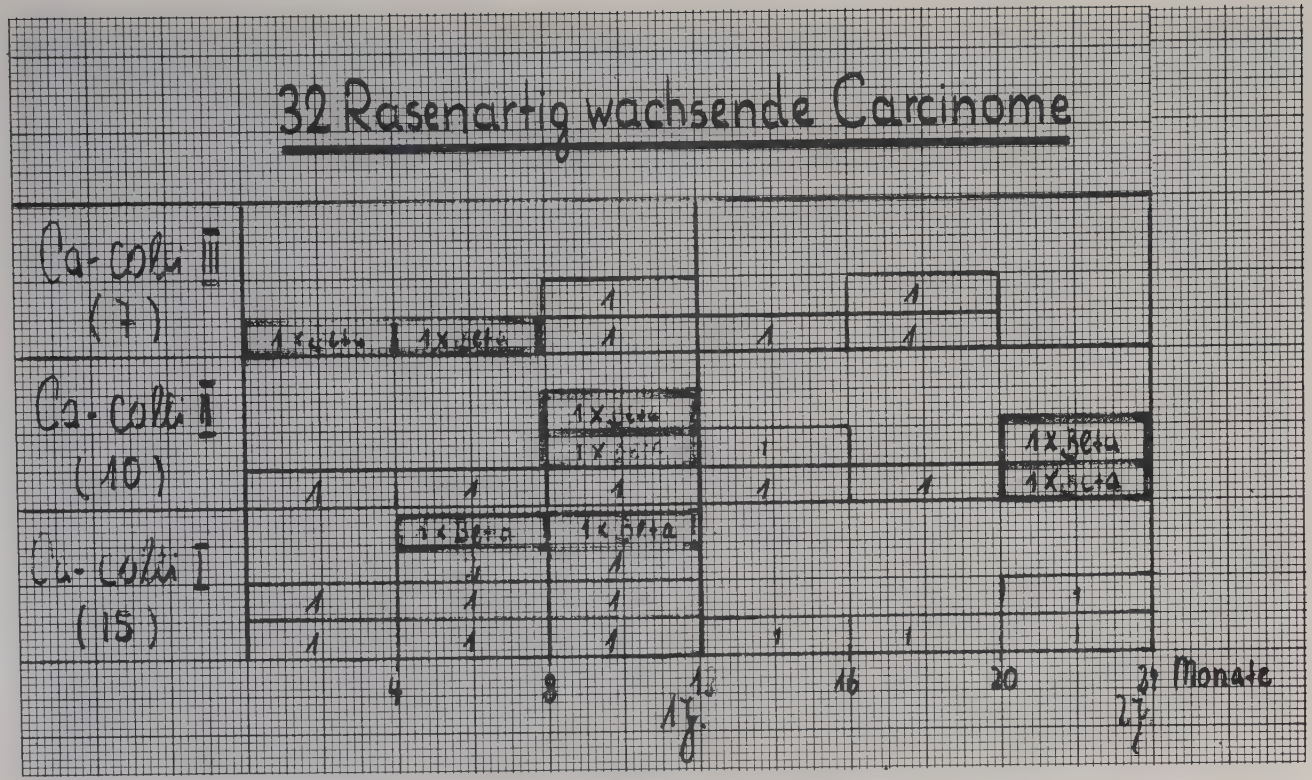

32 Rasenartig wachsende Carcinome
Ca-colli III
(7)
Ca-colli II
(10)
Ca-colli I
(15)
4
8
12
16
20
24
Monate

Abb. 5

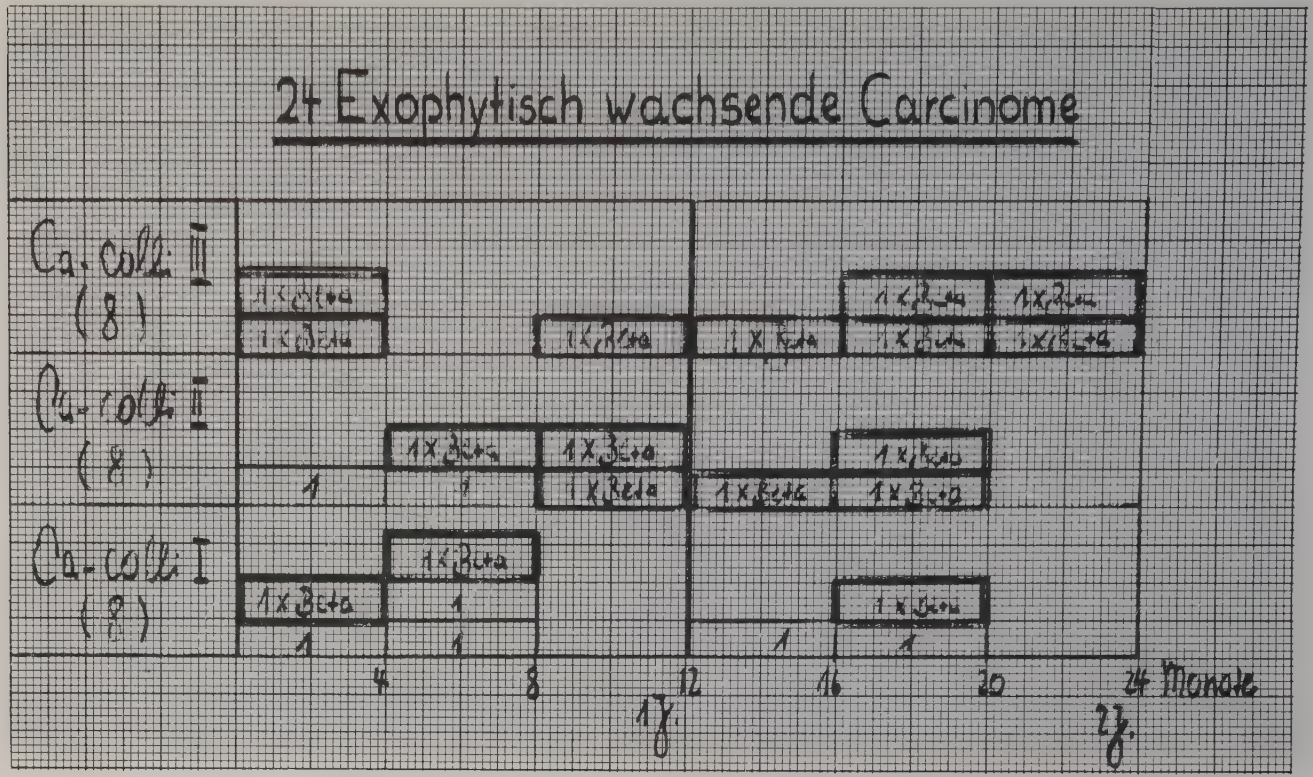

24 Exophytisch wachsende Carcinome
Ca. coli II
(8)
Ca. coli II
(8)
Ca. coli I
(8)
4
8
12
16
20
24 Monate
1 Jahr
2 Jahre

Abb. 6

Vergleicht man das Verhältnis der kleineren carcinomatösen Portioveränderungen (Alpha!) zu den größeren Veränderungen (Beta!) nach einem und nach zwei Jahren für jede der 3 Wachstumsformen getrennt, so ergibt sich folgende Tabelle (2).

Alpha:Beta	der	Endophyten	nach	1	Jahr	=	8:4=66,6%:33,4%
"	"	"	"	2	"	=	7:2=78 %:22 %
"	"	" Rasenartigen	"	1	"	=	14:6=70 %:30 %
"	"	"	"	2	"	=	10:2=83,3%:16,7%
"	"	" Exophyten	"	1	"	=	5:8=38 %:62 %
"	"	"	"	2	"	=	2:9=18 %:82 %

Daraus geht hervor, daß das Verhältnis der kleineren Veränderungen an der Portio (Alpha) zu den größeren (Beta) nach einem Jahr und nach zwei Jahren größenordnungsmäßig ähnlich ist, d.h. ob das Carcinom nun ein Jahr nach einer befundlosen Untersuchung entstanden ist und diagnostiziert wurde oder nach zwei Jahren, ist nicht ausschlaggebend, denn mit Ausnahme des Exophyten findet man bei den anderen Wachstumsformen im 2. Jahr keine vermehrt großen Portiobefunde. Im Gegenteil finden sich beim Endophyten und beim Rasenartigen nach 2-jähriger Laufzeit weniger Beta-Veränderungen als nach einem Jahr. Für diese Carcinome müßte man dann annehmen, daß sie entweder später entstanden oder langsamer gewachsen sind. Weit aus die meisten Beta-Veränderungen, sowohl nach einem wie nach zwei Jahren, weisen die Exophyten auf. Im Gegensatz zum Endophyten und zum Rasenartigen wachsen die Exophyten wohl schneller. Es ist jedoch wichtig zu betonen, daß es sich hier zunächst nur um eine Betrachtung der Protioveränderungen ohne Berücksichtigung des Tiefenwachstums handelt.
Betrachtet man die 15 Alpha-Endophyten (endophytisch wachsende Collumcarcinome mit bis fingerendgliedgroße kraterförmige Portioveränderungen) allein (Abb. 4), so ergibt sich, daß 5 Fälle = 33,3 % zum Ca-colli I, 4 Fälle = 26 % zum Ca-colli II und 6 Fälle = 40 % zum Ca-colli III gehören. Daraus geht hervor, daß nach

2-jähriger Laufzeit bereits 66 % aller Endophyten den Stadien II und III angehören, also ein Tiefenwachstum zeigen, das schon über den Uterus hinaus geht, obwohl die Protioveränderungen verhältnismäßig klein, d.h. in unserer Einteilung bis fingerendgliedgroß sind. Gehen wir auf eine 1-jährige Laufzeit zurück, so haben wir 2 Fälle = 25 % beim Ca-colli I, 3 Fälle = 37,5 %, beim Ca-colli II und ebenfalls 3 Fälle = 37,5 % beim Ca-colli III, d.h. schon nach 1-jähriger Laufzeit sind 75 % unserer endophytisch wachsenden Collumcarcinome ins Stadium II oder III eingetreten. Der Vergleich der Stadien (I.,II.,III.) ergibt also beim Endophyten ein deutlich schnelleres Wachstum als man etwa aus dem Vergleich der Größe der Portiowachstumsformen (Alpha:Beta) hätte annehmen können, denn dabei zeigten sich nach einem und nach zwei Jahren 33,4 % - 22 % größere Veränderungen.
Der Endophyt wächst also schneller in die Tiefe als an der Oberfläche.
Von den 6 Beta-Endophyten, also Endophyten mit größeren Portioveränderungen gehören 1 Fall = 16,6 % dem Stadium I, 1 Fall = 16,6 % dem Stadium II und 4 Fälle = 66,4 % dem Stadium III an. Von 21 Endophyten (15 x Alpha und 6 x Beta) gehören 10 = 48 % nach einer Laufzeit von 2 Jahren dem Stadium III an (6 x Alpha und 4 x Beta). Betrachtet man die 24 Alpha-Rasenartigen (rasenartig wachsende Collumcarcinome mit Portioveränderungen bis zu 2 x 2 cm) allein (Abb. 5), so ergibt sich, daß 13 Fälle = 54,2 % zum Ca-colli I, 6 Fälle = 25 % zum Ca-colli II und 5 Fälle = 20,8 % zum Ca-colli III gehören. Daraus geht hervor, daß nach 2-jähriger Laufzeit 45,8 % dem Stadium II und III und 54,2 % dem Stadium I angehören. Betrachten wir nur die 1-jährige Laufzeit, so ist das Verhältnis etwas günstiger, 9 Fälle = 64,3 % gehören zum Ca-colli I, 3 Fälle = 21,4 % zum Ca-colli II und 2 Fälle = 14,3 % zum Ca-colli III. Also nur 35,7 % der "Alpha"-Fälle befinden sich im Stadium II oder III.

Das Rasenartige wächst also deutlich langsamer und vor allem sind die Protioveränderungen nicht so sehr hinter dem Tiefenwachstum hinterher, wie das beim endophytisch wachsenden Collumcarcinom der Fall war.
Von 8 Beta-Rasenartigen, also rasenartig wachsenden Collumcarcinomen mit größeren Portioveränderungen, gehören nach 2 Jahren 2 Fälle = 25 % zum Ca-colli I, 4 Fälle = 50 % zum Ca-colli II und 2 Fälle = 25 % zum Ca-colli III. Wie also knapp 60 % der Alpha-Portioveränderungen noch dem Stadium I zugehören, so gehören auch 75 % der Beta-Portioveränderungen zu den Stadien II und III. Man kann also aus den makroskopisch sichtbaren Portioveränderungen beim rasenartig wachsenden Collumcarcinom gewisse Rückschlüsse auf sein Tiefenwachstum anstellen, wodurch das Stadium und letzten Endes auch die Prognose gegeben ist.
Betrachtet man die 7 Alpha-Exophyten (exophytisch wachsende Collumcarcinome mit Portioveränderungen bis zu bohnengroßen Gebilden) allein (Abb. 6), so ergibt sich, daß 5 Fälle = 71,4 % zum Ca-colli I, 2 Fälle =28,6 % zum Ca-colli II und 0 Fälle = 0 % zum Ca-colli III gehören. Daraus geht hervor, daß nach 2-jähriger Laufzeit keiner der kleinen Alpha-Exophyten dem Stadium III und nur 28 % dem Stadium II angehören, wobei wieder die nicht zu beantwortende Frage auftaucht, ob es sich um ein primär langsames Wachstum oder nur um eine späte Entstehung innerhalb dieser beiden Jahre handelt. Die Betrachtung nach nur 1-jähriger Laufzeit zeigt 3 Fälle = 60 % beim Ca-colli I und 2 Fälle = 40 % beim Ca-colli II, keine Fälle beim Ca-colli III. Die Verhältnisse liegen also noch günstiger als beim rasenartigen Carcinom.
In praxi bedeutet das, daß man mit hoher Wahrscheinlichkeit noch ein Stadium I vor sich hat, wenn man einen Exophyten bis zu Bohengröße an der Portio findet.
Wir haben bisher nur die Alpha-Exophyten betrachtet und können uns so über seine relative "Gutartigkeit" sehr irren, denn erstaunlicherweise sind von den 24

exophytisch wachsenden Collumcarcinomen unseres Beobachtungsgutes 17 = 70,8 % Beta-Exophyten also Collumcarcinome mit Portioveränderungen, die zum Teil erheblich über Bohnengröße hinausgehen, ja in 6 Fällen sogar bis Faustgröße erreichen (siehe Abb. 1-3).
Sehen wir uns diese Beta-Exophyten näher an, so ergibt sich, daß 3 Fälle = 17,6 % zum Ca-colli I, 6 Fälle = 35,1 % zum Ca-colli II und 8 Fälle = 47,3 % zum Ca-colli III gehören. Die Abbildung 6 zeigt es noch deutlicher: Alle im Stadium III exophytisch wachsende Collumcarcinome tragen große Portioveränderungen. Nach 2 Jahren gehören also bereits 82,4 % aller über bohnengroßer Exophyten den Stadien II und III an. Auch bei den Beta-Exophyten sind demnach die oberflächlichen Portioveränderungen je nach Ausdehnung ein recht guter Spiegel für das Tiefenwachstum, also für das Stadium.
Das exophytische Collumcarcinom wächst recht rasch. Schon 1 Jahr nach einer befundlosen gynäkologischen Untersuchung haben wir 8 Beta-Exophyten = 33,3 % von insgesamt 24 Exophyten und ebenfalls 8 Fälle = 33,3 % befinden sich schon im Stadium II und III. So gesehen würde der Exophyt in der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen dem Endophyten und dem Rasenartigen stehen, bei welchen nach 1 Jahr 43 % bzw. 28 % aller diagnostizierten Collumcarcinome im II.und III. Stadium sind.
Da jene Collumcarcinome, die erst "Alpha-Portioveränderungen" tragen (nach unserer Einteilung: bis fingerendgliedgroßer Krater, bis 2:2 cm rasenartiger Befall und bis bohnengroßer Exophyt) aus klinischer Sicht am wichtigsten sind, da sie einerseits schon meist Symptome bewirken, die zur Diagnose führen können, andererseits noch recht gute Heilchancen haben, werden unsere Zahlen in Tabelle 3 noch einmal zusammengestellt.

ALPHA	1.Jahr	2.Jahr
	Stadium I : II : III	Stadium I : II : III
ENDOPHYT	2(=25%):3(=37,5%):3(=37,5%)	3(=43%) : 1(=14%) : 3(=43%)
RASENARTIG	9(=64,3%):3(=21,4%):2(=14,3%)	4(=40%) : 3(=30%) : 3(=30%)
EXOPHYT	3(=60%) : 2(=40%) : ø	2(=100%) : 0 : 0

Tab. 3

In diesen Zahlen spiegelt sich das oben Gesagte deutlich wieder: die kleinen endophytischen Veränderungen weisen schon im 1. Jahr in 37,5 % im 2. Jahr in 43 % das Stadium III auf, die kleinen rasenartigen Veränderungen sind zwar noch größten Teils im Stadium I, aber doch schon mit 14,3 % im 1.Jahr und 30 % im 2. Jahr im Stadium III, während die kleinen Exophyten im 1. Jahr mit 60 % im 2. Jahr sogar mit 100 % noch im Stadium I sind und in keinem Fall das III. Stadium erreichen.

Zum Abschluß unserer Beobachtungen über die Wachstumsgeschwindigkeit des carcinoma colli uteri wollen wir noch nachdrücklich auf jene Fälle hinweisen, die innerhalb von 3 Monaten nach einer gefundlosen gynäkologischen Untersuchung vielleicht nicht entstanden, so doch ins Makroskopische gewachsen sind, Wie aus den Abb. 1-3 zu ersehen ist, handelt es sich immerhin dabei um 9 Fälle, was von 77 Collumcarcinomen 11,7 % sind. Der besseren Übersicht halber wollen wir diese 9 Fälle mit den wichtigsten Angaben in Tabelle 4 zusammenstellen. Dabei lassen sich einige interessante Beobachtungen machen. 7 dieser Fälle hatten zuvor einen unauffälligen Befund, bei 2 Fällen bestand eine Erosion, Auffällig ist das Durchschnittsalter von 40,7 Jahren. 7mal handelt es sich um unreife Plattenepithelkarzinome, je einmal um ein mittelreifes und reifes, 2mal wurde das Carcinom im

späten Puerperium aufgedeckt. Insgesamt handelt es sich um 2 endophytisch, 2 rasenartig und 5 exophytisch wachsende Carcinome, 4mal sind es schon Beta, 5mal noch Alpha-Veränderungen. Bezeichnenderweise sind von den 5 Exophyten 3 bereits als Beta-Veränderungen anzusehen (1 x walnußgroß, 1 x hühnereigroß, 1 x fastgroß). Man könnte also überspitzt formulieren: Zum extrem schnellen Wachstum von Collumcarcinomen gehört die Jugend der Patientin, ein unreifes Plattenepithelcarcinom, eine exophytische Wachstumsform und evtl. das Puerperium. Situationen, die, wie wir zeigten, auch in der Literatur beschrieben sind.

ZEIT	1 MONAT	2 MONATE			2,5 MONATE			3 MONATE	
ANZAHL DER FÄLLE	1	3			3			2	
JOURN.NR.	56/1217	54/82;	58/587;	59/630	49/648;	58/445;	60/1052	62/1370;	53/20
DIAGN.	Ca colli I	Ca colli III	Ca colli I	Ca colli I	Ca colli I	Ca colli II	Ca colli II	Ca colli I	Ca colli III
ALTER	51	36	43	38	47	39	30	31	51
VORHERIGER BEFUND	Portio o.B.	Bei Entbindung kein malign. Befund	Bei Plastik-Op. Portio o.B.	Portio o.B.	Kein auffälliger Befund	Therapieresistente Erosio	Erosio bei Graviditität	Portio unauffällig	Kein auffällig Befund
HISTOLOGIE	Platten epithel Ca unreif	Platten epithel Ca reif	Platten epithel Ca reif	Platten epith. reif	Platten epithel Ca unreif	Platten epithel Ca unreif	Platten epith. Ca unreif	Platt., ten- epith. Ca unreif	Platte epith Ca mitt reif
GRÖSSE DES TUMOR	Alpha-endophytisch	Beta Exophyt fast faustgroß	Alpha Exophyt	Beta Endophyt	Alpha Rasenartiger	Alpha Exophyt	Alpha Rasenartig	Beta Exophyt Walnussgr.	Beta Exophyt Hühnereigross

Tab. 4

DISKUSSION

1.) Die Wachstumsgeschwindigkeit endophytisch wachsender Collumcarcinome ist relativ groß, wobei es sich besonders um ein schnelles Tiefenwachstum handelt. Schon 1 Jahr nach einer befundlosen gynäkologischen Untersuchung sind 75 % der entstandenen und diagnostizierten Collumcarcinome im Stadium II oder III. Im Gegensatz dazu sind die sichtbaren Veränderungen der Portiooberfläche beim Endophyten relativ gering, denn nur etwa 30 % zeigen nach 2-jähriger Laufzeit größere Veränderungen als fingerendgliedgroße Krater. Auf die Gesamtzahl von 21 Endophyten in 2 Jahren gerechnet, befinden sich schon 9 = 43 % nach 1 Jahr im Stadium II oder III.
2.) Die Wachstumsgeschwindigkeit rasenartig wachsender Collumcarcinome ist deutlich langsamer. Nach einem Jahr gehören noch 64,3 % der Alpha-Rasenartigen zum Stadium I, im 2. Jahr noch 40 %. Von den innerhalb 2 Jahren entstandenen Beta-Portioveränderungen gehören auch 75 % dem Stadium II und III an, d.h. die Portioveränderungen geben einen gewissen Hinweis auf das Tiefenwachstum. Auf die Gesamtzahl von 32 Rasenartigen in 2 Jahren berechnet, befinden sich nach 1 Jahr 9 Fälle = 28 % im II. und III. Stadium.
3.) Die Wachstumsgeschwindigkeit exophytisch wachsender Collumcarcinome liegt etwa in der Mitte zwischen Endophyt und Rasenartigem. Von den Alpha-Exophyten gehört keiner nach einem oder zwei Jahren in das Stadium III. Allerdings ist das Verhältnis Alpha:Beta im 1. Jahr 38 % : 62 % im 2. Jahr 18 % : 82 %.
Die großen und größten Portioveränderungen überwiegen also. Fast 50 % der Beta-Veränderungen findet man schon im ersten Jahr nach einer befundlosen gynäkologischen Untersuchung. Auf die Gesamtzahl von 24 Exophyten berechnet, finden sich nach einem Jahr schon 33,3 % = 8 Fälle im Stadium II und III. Beim Exophyten bilden die Portioveränderungen ein recht getreues Abbild der Tiefenveränderungen, d.h. ein über bohnengroßer

Portioexophyt (Beta) bedeutet auch meist ein höheres Stadium. Daß der Exophyt gemäß seinem Namen ein besonders schnelles Wachstum nach außen hat, zeigt ein Blick auf die Abbildungen 4- 6: nirgends finden sich so viele Beta-Veränderungen im ersten Jahr wie beim exophytisch wachsenden Collumcarcinom. 4.) Bei einer Zusammenstellung der innerhalb von 3 Monaten entstandenen Collumcarcinome (9 Fälle von insgesamt 77 Fällen = 11,7 %) zeigt sich, daß relativ jugendliche Patientinnen überwiegen (Durchschnittsalter 40,7 Jahre), daß es sich oft um Exophyten handelt (5 Fälle), die z.T. schon fortgeschritten sind (3 Beta-Fälle). 7 von 9mal handelt es sich um unreife Plattenepithelcarcinome. In zwei Fällen treten die Malignome charakteristischer Weise im Puerperium auf.

ÜBER DIE WACHSTUMSGESCHWINDIGKEIT DES CARCINOMA CORPORIS UTERI

1.) ANGABEN AUS DER LITERATUR

Über die Wachstumsgeschwindigkeit des Carcinoma corporis uteri findet man in der Literatur nur wenige Angaben, da die Schwierigkeiten einer Beurteilung von Wachstumsgrößen in einem Organ ungleich viel größer sind, als wenn neoplastisches Wachstum an einer äußeren sichtbaren Oberfläche auftritt. Theoretisch könnte man die Wachstumsgeschwindigkeit des Corpuscarcinoms wenn auch nicht exakt bestimmen, so doch auf einen umschriebenen Zeitraum beschränken, wenn man zuerst eine sicher lege artis durchgeführte Abrasio mit normalem histologischen Befund und dann den exstirpierten Uterus mit dem Carcinom hätte. Solche Fälle sind jedoch äußerst selten.

Bei Telinde, Jones and Galvin (1953) finden sich 2 Fälle, bei welchen 8 und 3 Jahre vor der Diagnose eines Adenocarcinomes des corpus uteri normale sezernierende Schleimhaut gefunden wurde, weiter 15 und 10 Jahre vor dem Carcinom ein postmenstruelles und ein praemenopausisches Endometrium. Auch Spert (zitiert nach 68) findet unter 13 Fällen nur 2 normale Endometriumbefunde in der vorhergehenden Abrasio. Aber in allen diesen Fällen ist nichts über die Ausdehnung des entstandenen Carcinoms gesagt.

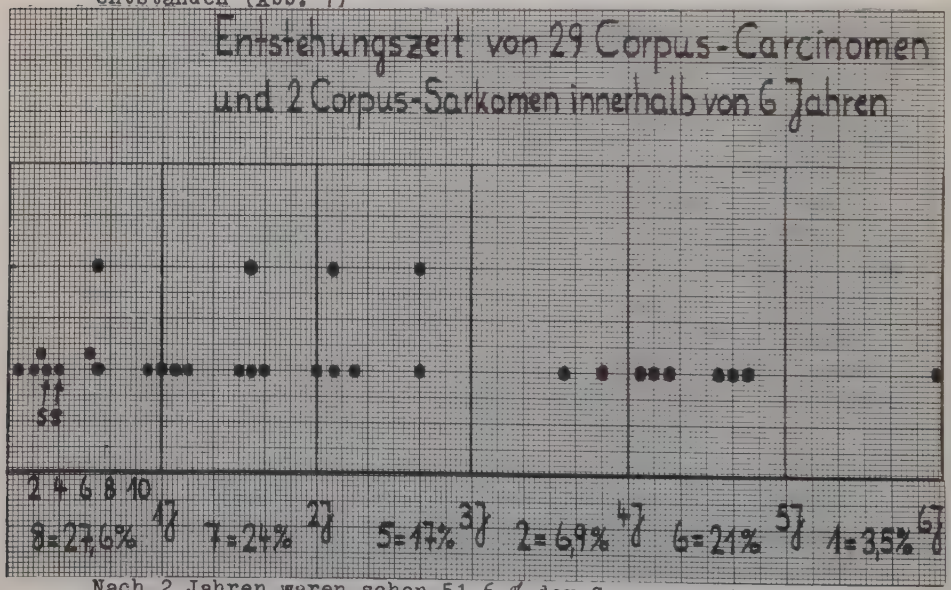
Häufiger sind die Literaturangaben über einen Zusammenhang zwischen früheren gutartigen Endometriumveränderungen und späterer Carcinomentstehung verbunden mit dem Problem der Latenzzeit. So berichtet Hirson (1939) über 4 Fälle von Corpuscarcinom, die nach der Diagnose einer einfachen Polyposis auftraten und zwar einmal nach 1 und einmal nach 2 Jahren. Auch Hubert (1938) gibt die Entstehungszeit eines Corpuscarcinomes mit 3 Jahren an, nachdem zuvor bei einer Abrasio eine Polyposis von R.Meyer diagnostiziert wurde.

14 Fälle von Endometriumveränderungen (Adenomatosis, Hyperplasie, Polyposis) wurden in 10 Monaten bis 24 Jahren, am häufigsten jedoch innerhalb von 5 Jahren, zum Adeno-Ca-corporis, dabei fand in 9 Fällen eine Myometriuminfiltration statt (68). Ganz besonders gründlich wurde die Entstehung des Corpuscarcinoms von Hertig, Sheldon, Sommers (1942) untersucht. Sie beobachteten die Entstehungszeiten von 32 Corpuscarcinomen in einer Zeitspanne von 1 - 23 Jahren. Dabei ergab sich, daß man 15 - 23 Jahre vor dem Carcinom keine Endometriumveränderungen erwarten kann, daß jedoch bei einem Prodromalstadium von weniger als 15 Jahren gewöhnlich eine Schleimhauthyperplasie oder dergleichen zu finden ist.
Für das Intervall von Polyposis und glandulär-zystischer Hyperplasie zum invasiven Carcinom berechneten sie 6 - 13 Jahre, für die Adenomatosis etwa 1 - 9 Jahre.
Die häufige Koppelung des Corpuscarcinoms mit hormonbildenden Tumoren der Ovarien, mit Fettleibigkeit, Diabetes, Kinderlosigkeit, Myomen u.a. führten sie auf eine allgemeine Störung des Hormonhaushaltes zurück. Diese hormonale Dysbalance, besonders als Entstehungsurache, wurde auch von Corscaden und Gusberg (1947) betont. Vorster (1955) ging näher auf die Frage Endometriumhyperplasie und Corpuscarcinom ein, dabei zitiert er Kofler, der nach 4 und nach 12 Jahren und Walz, der nach 1 und nach 4 Jahren ein Corpusneoplasma auftreten sah. So kann das Corpuscarcinom eine lange Latenzzeit haben, die sich allerdings erheblich abkürzen kann, wenn ein Follikelreiz die Schleimhaut in Klimax oder Senium trifft (71). Daß ein Corpuscarcinom auch sehr viel schneller entstehen kann, zeigt ein Fall von Horsley (1924), bei dem 4 Monate nach mehrfachen Abrasiones, die jedesmal zur Diagnose einer hypertrophischen Endometritis führten, ein beginnendes Adenocarcinom festgestellt wurde. Ein besonders schnell verlaufender Ausnahmefall wurde 1960 von A.G.Martius mitgeteilt, bei welchem ein 1-jähriges Mädchen innerhalb von 4 Monaten an einem gut differenzierten, schleimbildenden Adenocarcinom der corpus uteri erkrankte und starb.

Die Prognose des Leidens ist jedoch deutlich besser als die der Collumcarcinome und zwar auf Grund des zum Teil sehr langsamen Wachstums und der späten Neigung zur Metastasierung. Dennoch dürfte das von Blau (1923) mitgeteilte Corpuscarcinom, welches nach der Diagnose noch 12 Jahre in operablen Zustand verharrte, eine Seltenheit bleiben. Die Dauer des unbehandelten Leidens wird von Kermauner bei größeren Schwankungen mit 5 - 7 Jahren angegeben. Die langen Latenzzeiten, das durchschnittlich um 6.6 Jahre höhere Alter der Patientinnen im Vergleich zum Collumcarcinom (9) die Möglichkeit noch verhältnismäßig lange operativ vorzugehen und die mehrere Jahre dauernde Leidenszeit sind deutliche Hinweise auf das langsame Wachstum des Corpuscarcinoms, allerdings sagen sie nichts über die Ausdehnung und die Wachstumsform des Carcinoms aus.

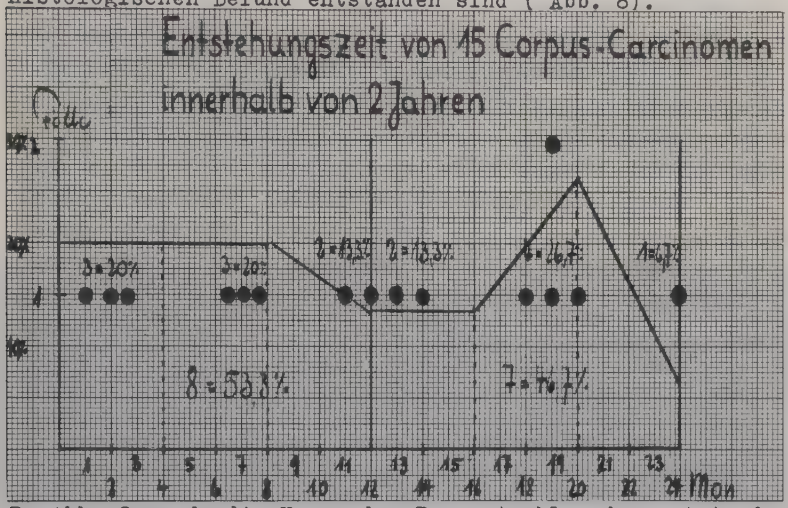
2.) EIGENE BEOBACHTUNGEN

Bei der Betrachtung unserer Fälle von Carcinoma corpus uteri gehen wir wegen der längeren Latenzzeiten und wegen der verhältnismäßig geringen Zahl unserer Fälle bis zu 6 Jahre von der Diagnose des Carcinoms zurück. Dabei ist unser Ausgangspunkt eine Abrasio mit gutartigem histologischem Befund in der Anamnese der an Corpuscarcinom erkrankten Patientin. Von den 29 Carcinom-Fällen unseres Beobachtungsgutes waren 8 = 27,6 % nach 1 Jahr, 7 = 24 % nach 2 Jahren, 5 = 17 % nach 3 Jahren, 2 = 6,9 % nach 4 Jahren, 6 = 21 % nach 5 Jahren und 1 = 3,5 % nach 6 Jahren aus gutartigen Veränderungen des Endometriums entstanden (Abb. 7)



Nach 2 Jahren waren schon 51,6 % der Corpuscarcinome entstanden, während im 3. und 4. Jahr bzw. im 5. und 6. Jahr eine gleichmäßige Entstehungsrate von etwa 24 % (23,9 % und 24,5 %) vorlag. Auffällig ist ein nochmaliger Gipfel von 21 % im 5. Jahr, doch wird dieser Befund bei der geringen Fallzahl wohl zufällig sein. Betrachten wir die 15 Corpuscarcinome der 1. beiden Jahre gesondert, so zeigt sich, daß 8 = 53,3 % im ersten

Jahr und 7 = 46.7. % im zweiten Jahr entstanden sind. Im Vergleich mit den Angaben in der Literatur ist es überraschend, daß 3 = 20 % dieser 15 Corpuscarcinome innerhalb von 4 Monaten nach einer Abrasio mit gutartigem, histologischen Befund entstanden sind (Abb. 8).

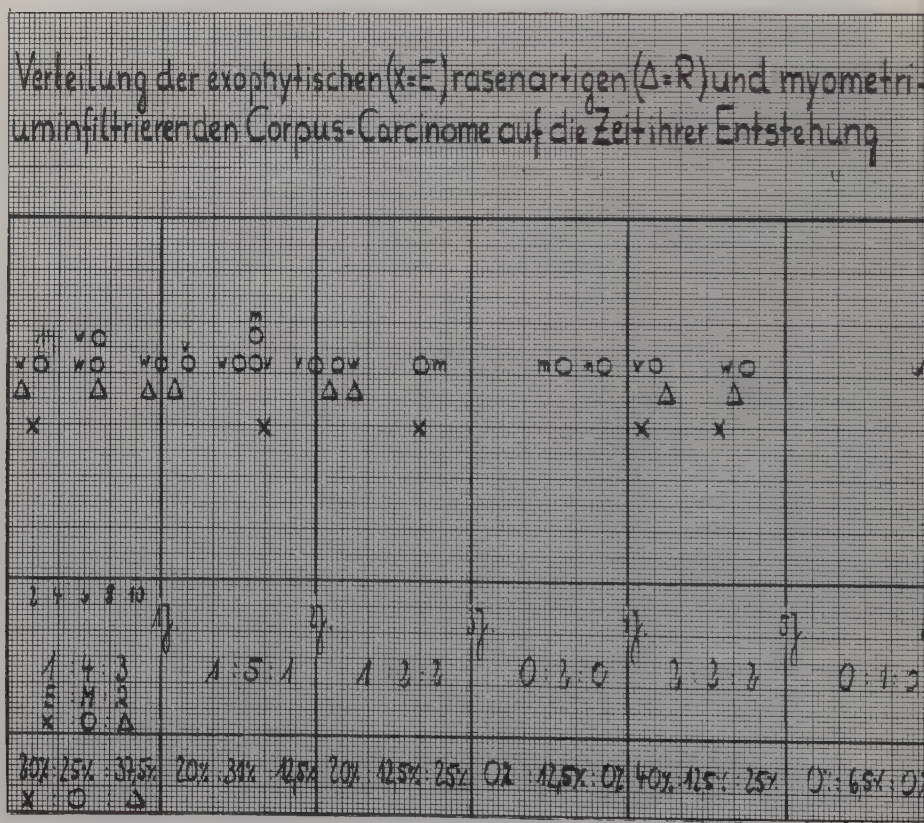


In Abb. 8 wurde die Kurve der Prozentzahlen der entstandenen Corpuscarcinome jeweils für 4 Monate eingetragen. Dabei sieht man im 1. Jahr eine annähernd gleichmäßige Entstehungsrate, die mit Schwankungen im 2. Jahr abfällt. Da in allen unseren Fällen die Histologie und die makroskopische Beschreibung des exstirpierten carcinomatösen Uterus vorlag, ließ sich unsere Einteilung in exophytisch, endophytisch und rasenartig wachsende Carcinome auch hier anwenden, nur daß wir für das endophytische nun das myometriuminfiltrierende Wachstum setzten. Dabei zeigte sich, daß von 29 Corpuscarcinomen 5 = 17 % Exophyten, 8 = 28 % Rasenartige und 16 = 55 % Myometriumsinfiltrierende waren.

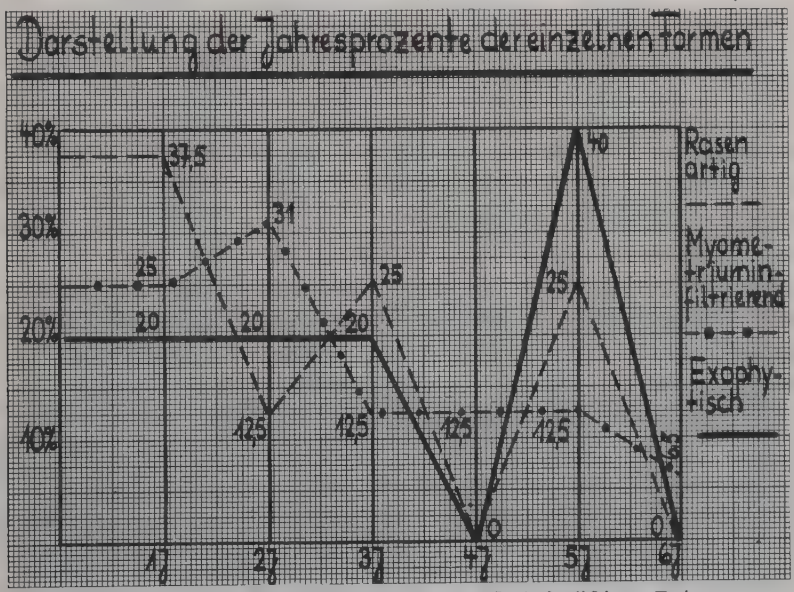
Um über die Ausdehnung der Carcinome einen Anhalt zu bekommen, untersuchten wir,wie oft ein Carcinom aus dem Corpus in die cervix uteri heruntergewachsen war. Alle Exophyten hielten sich im Bereich des Corpus uteri, 1 Rasenartiger = 12,5 % und 3 Myometriuminfiltrierende = 19 % gingen in den Halsteil der Gebärmutter über. Von den 16 Myometrium-

infiltrierenden zeigten 8 = 50 % eine geringe Infiltration, 5 = 31,8 % infiltrierten bis zur Mitte des Myometriums und 3 = 19 % durchwucherten die Uteruswand bis zur Serosa.
Ein exakter Vergleich der Reifegrade ist nicht möglich, da dieser in 7 Fällen nicht angegeben ist. Auffällig ist jedoch, daß bei den Exophyten mit 40 % die unreifen, bei den Rasenartigen mit 62,5 % die reifen und bei den Myometriuminfiltrierenden mit über 50 % ebenfalls die reifen Adenocarcinome überwiegen.

Abb. 9



Wir stellen nun noch einmal die Verteilung der 29 Corpuscarcinome in 6 Jahren dar (Abb. 9), wobei die einzelnen Neoplasmen mit den Symbolen ihrer Wachstumsform eingezeichnet werden: Der Exophyt mit einem Kreuz, das rasenartige Carcinom mit einem Dreieck und das Myometriuminfiltrierende mit einem Kreis. Das Verhältnis der einzelnen Wachstumsformen zueinander in jedem Jahr beträgt jeweils bezogen auf die Gesamtzahl jeder Wachstumsform dann Exophyt: Myometriuminfiltrierendem:Rasenartigem = E:M:R im 1. Jahr 20 % :25 %:37,5%, im 2. Jahr 20 %:31%:12,5%, im 3. Jahr 20%:12,5%:25%, im 4. Jahr 0%:12,5%:0%, im 5. Jahr 40%:12,5%:25%, im 6. Jahr 0%:6,5%:0%.
Stellt man diese Prozentzahlen graphisch dar (Abb. 10),



so sieht man, daß der Exophyt eine gleichmäßige Entstehungsrate in den ersten Jahren zeigt mit einem Gipfel von 40 % in 5. Jahr, der aber wegen der geringen Fallzahl wohl nicht zu werten ist. Offenbar aber scheint es eine größere Anzahl von Exophyten zu geben, die recht

langsam entstehen und wachsen. Daß myometriuminfiltrierende Carcinom scheint von vorne herein schneller zu wachsen, denn 56 % treten schon in den ersten beiden Jahren auf, dann fällt die Kurve gleichmäßig ab. Von den rasenanrtigen Carcinomen entstehen relativ viele (37,5 %) schon im ersten Jahr, der weitere Verlauf der Kurve ist jedoch uncharakteristisch.
Betrachten wir bei den myometriuminfiltrierenden Carcinomen die Tiefe der Infiltration (dargestellt in Abb. 9 mit den Buchstaben w=wenig, m=mittel, v=viel) in den 9 Fällen der ersten beiden Jahren, so stellt sich heraus, daß im ersten Jahr 4 wenig infiltrierende Carcinome vorkommen, während im 2. Jahr nur 1 wenig, 1 mittel und schon 3 tief infiltrierende Adenocarcinome zu finden sind.
Das myometriuminfiltrierende Carcinom entsteht also nicht nur schnell, sondern wächst auch relativ schnell.
In der Literatur wurde der hormonalen Dysbalance einige Bedeutung für die Entstehung des Corpuscarcinoms beigemessen. Wir wollen diesbezüglich einen kurzen Blick auf unsere Fälle werfen.
Das Durchschnittsalter betrug 55,4 Jahre, eine Verbindung mit Diabetes mellitus wurde nicht gefunden, 3mal fand sich gleichzeitig eine Endometriose, 7mal ein Myom. 9mal war die Menarche bis zum 14. Lebensjahr, ebenfalls 9mal bis zum 15. Lebensjahr und 13mal mit über 15 Jahren eingetreten. Dem Carcinom gingen an gutartigen Veränderungen voraus: 5mal Polyposis = 17 %, 2mal Adenomatosis= 6,9 %, 3mal Polyposis+Adenomatosis = 10,3 %, 13mal glandulär-cystische Hyperplasie = 44,7 %, 4mal war das Abradat nicht histologisch untersucht worden, 2mal lag unveränderte Schleimhaut vor, (1mal Sekretionsphase, 1mal altersatrophische Schleimhaut). Da wir jedoch 1mal nach 2 Jahren und 3 Wochen und das andere Mal nach 2 Jahren und 3 Monaten den exstirpierten Uterus zum Vergleich haben, können wir

die Wachstumsgröße gut angeben. Im ersten Fall fand man an zwei Stellen im Corpus und im Fundus uteri zwei kleine Nester eines beginnenden mäßig infiltrierenden Adeno-Carcinoms, alles andere war völlig frei. Im zweiten Fall war das offenbar ganz oberflächlich rasenartig wachsende Adenocarcinom durch die vorausgehende Abrasio völlig entfernt, sodaß im exstirpierten Uterus kein Carcinom mehr nachweisbar war.

Tbl. 5

ZEIT	1 MONAT	2 MONATE	2,5 MONATE	3 MONATE	4 MONATE
JOURN!NR.	54/319	50/780	57/177	58/343	20.8.62 aufge.
DIAGNOSE	Ca corp.I	Ca corp.I	Ca corp. I	Sarkom	Stromazellen-Sarkom
ALTER	39	51	50	53	63
VORHERIGER BEFUND	Glandulär-cystische Hyperplasie	Adenomatosis	Glandulär-cystische Hyperplasie mit partieller Adenomatosis	Nekrosen nichts Malignes	Prolif.,mehrschichtige Drüsen mit großzell.Stroma.Mäßige Hyperplasie
HISTOLOGIE	Endometriose und Adeno-Ca	Ausgereiftes Adeno-Ca	unreifes Adeno-Ca	Sarkom	Sarkomatös entartetes intramurales Myom
WACHSTUMSFORM u. AUSDEHNUNG	Rasenartig an einer scharf umschriebenen kleinen Stelle im Fundus	Exophytisch aus li. Fundusecke nicht weiter als oberes Uterusdrittel sonst o.B.	Oberflächliches etwas myometriuminfl.Ca im Cavum.Sonst o.B.	Auf Uteruscavum beschränkt aber bis fast zur Serosa durchgewa. Adnexe frei.	Entartetes intramurales Myom und in Endocervix Alles ander o.B.

Daß die Latenzzeit eines Corpuscarcinoms auch sehr kurz sein kann, haben wir oben an jenen 3 Fällen gezeigt, die innerhalb von 4 Monaten entstanden sind. Von unseren 29 Corpuscarcinomen sind das immerhin fast 11 %. Wir wollen sie in einer tabellarischen Übersicht noch einmal darstellen (Tabl. 5).
Unter den Uterusmalignomen befanden sich, wie am Anfang (Abb. 7) erwähnt wurde, zwei Sarkome des Uteruscavums. Diese Sarkome mußte man zu den myometriuminfiltrierenden Malignomen rechnen, Es ist charakteristisch für das schnelle Wachstum der Sarkome, daß sie beide in den ersten 4 Monaten nach einer Abrasio mit gutartigem, histologischem Befund entstanden sind, deshalb wollen wir sie ebenfalls in Tabelle 4 aufführen.

DISKUSSION

Die Angaben über die Latenzzeit des Corpuscarcinoms in der Literatur sprechen von sehr großen Schwankungen: 10 Monate bis 24 Jahre (Telinde, Jones, Galvon), 1 Jahr bis 23 Jahre (Hertig, Sheldon, Sommers), zumindest liegt fast immer eine mehrjährige Latenzzeit vor, in welcher sich das Carcinom bildet, Von unseren 29 Fällen innerhalb von 6 Jahren sind 15=54,5% in den ersten beiden Jahren, davon wieder 8 im ersten Jahr und 3 innerhalb von 4 Monaten aus gutartigen Endometriumveränderungen entstanden. Wir können also keine verlängerte Latenzzeit an unserem Material beobachten, allerdings haben wir im 5. Jahr noch einmal einen kleinen Gipfel von 6 Fällen = 20 %. Auch unter den Fällen von Telinde, Jones und Galvin kann man eine gewisse Zunahme der Entstehungsrate um diese Zeit beobachten.
Zur Beurteilung der Wachstumsform teilten wir in exophytisch, rasenartig und myometriuminfiltrierend wachsende Carcinome ein. Die Exophyten (5 = 16 %) beschränkten sich auf den Corpusbereich, von den Rasen-

artigen (8 = 26 %) wucherte einer in die Cervix ein, von den Myometriuminfiltrierenden (16 = 55 %) waren es 3 Fälle. 3 Fälle der Myometriuminfiltrierenden durchwuchterten die Uteruswand bis zur Serosa.
Betrachtet man die Wachstumsform und Entstehungszeit, so sehen wir in unseren Fällen die Exophyten vergleichsweise langsam wachsen, die Rasenartigen und Myometriuminfiltrierenden schon in den ersten beiden Jahren gehäuft auftreten. So entstehen 56 % der Myometriuminfiltrierenden innerhalb von 2 Jahren, dabei ist im ersten Jahr noch kein Fall durch die Wand infiltriert, im 2. Jahr sind es schon 3 Fälle. Das myometriuinfiltrierende Corpuscarcinom ist also nicht nur die häufigste Form,sondern entsteht und wächst auch besonders schnell.
In Übereinstimmung mit der Literatur (Herting, Sheldon, Sommers: Corscaden a.Gusberg) fanden wir in 44,7 % die Menarche nach dem 15. Lebensjahr und eine vorausgehende glandulär-cystische Hyperplasie in ebenfalls 44,7 %.
In zwei Fällen konnten wir die Wachstumsgeschwindigkeit dadurch genauer bestimmen, daß wir erst ein normales Abradat, zuletzt den exstirpierten Uterus hatten. Dabei hatte sich in 2 Jahren und 3 Wochen ein kleines, wenig infiltrierendes und in 2 Jahren und 3 Monaten ein rasenartiges durch die Abrasio entferntes Carcinom gebildet, Beispiele, die offenbar für ein langsames Wachstum sprechen.
Dagegen stehen 5 innerhalb von 4 Monaten entstandene Corpusneoplasmen, von denen 2 Sarkome sind. Allerdings war noch keines dieser Malignome über den Uterus hinausgewachsen. Auffällig ist das hohe Durchschnittsalter von 51,2 Jahren im Gegensatz zu dem der schnell entstandenen Callumcarcinome mit 40,7 Jahren (siehe Tabelle 4).

ÜBER DIE WACHSTUMSGESCHWINDIGKEIT DES CARCINOMA VULVAE

1.) ANGABEN AUS DER LITERATUR

Das Carcinom der äußeren weiblichen Geschlechtsteile ist verhältnismäßig selten. Unter den bösartigen Genitalgeschwülsten kommt es etwa in 3 % vor (H.Martius 1960, 3-5% Eichenberg, Mattmüller 3,2%, Schreiner u. Wehr 5 %, Göbel u.Hamann 2,4 % zitiert nach Seitz-Amreich). Das Durchschnittsalter der an einem Vulvacarcinom erkrankten Frauen ist höher als bei allen anderen Genitalmalignomen. Labhardt gab es mit 57,7 Jahren, Rupprecht mit 53,3 Jahren, Göbel u. Hamann mit 62 Jahren an (zit. nach 63).

Mit Vorliebe bildet sich das Vulvacarcinom auf einer vorgeschädigten Haut, besonders auf einer Leukodermie oder Kraurosis vulvae (Veit, Bodéres, Petit, Bonney, Boyer, Savaré, Wetterwald, Schreiner u. Wehr, Datnow, Taussig, Kehrer, Labhardt zit. 21,63), Aber auch der Morbus Bowen spielt eine Rolle (49). Seltener ist die Entstehung eines Vulvacarcinoms auf dem Boden des Condyloma acuminatum (38). Dabei bildete sich auf seit 6 Jahren bestehenden Condylomata ein kleines, carcinomatöses Ulcus, das innerhalb von einem Jahr zu einem mannsfaustgroßen Krater und dem exitus letalis führte.

Die Wachstums- und Entwicklungsgeschwindigkeit des Vulvacarcinoms ist im allgemeinen langsamer als z.B. die des Collumcarcinoms, besonders bei alten Frauen (13), obgleich quoad vitam das Vulvacarcinom besonders gefährlich ist, zieht sich die Dauer des Leidens doch oft mehrere Jahre hinaus. Bekannt wurde der Fall von Hoffmann, wobei eine 84-jährige Patientin 15 Jahre nach der Erstdiagnose eines Vulvacarcinoms mit dem 4. Rezidiv noch lebte (62). Pathologisch-histologisch handelt es sich meist um reife Plattenepithelcarcinome (84 % bei Eichenberg). Im allgemeinen bedarf es mehrerer

Jahre zur Ausbildung eines Vulvacarcinoms, unter Eichenbergs 177 Fällen finden sich folgende Hinweise: Bei einer 69-jährigen bildete sich innerhalb von 4 Jahren ein 5:3:1 cm messendes carcinomatöses Geschwür, bei einer anderen 69-jährigen in 2 Jahren ein kirschgroßer Exophyt. Bei einer 72-, 74- und einer 60-jährigen Patientin entstanden innerhalb von 2 Jahren bohnengroße bis 2 cm durchmessende Ca-ulcera. Selbst ein Sarkom kann bis zur Kleinapfelgröße 3 Jahre brauchen (75). Aber auch bei den Carcinomen der Vulva gibt es keine einheitliche Wachstumsgeschwindigkeit. Ein geringeres Lebensalter und die Gravidität sollen das Wachstum beschleunigen (13). Wie schnell auch ein Vulvacarcinom entstehen kann, zeigt ein Fall von Berven, bei welchem innerhalb von 4 Wochen eine chronisch-atrophische Vulvitis zu einem ausgedehnten Carcinom wurde und ein weiterer Fall von Eichenberg, bei welchem 3 Monate nach einer Plastikoperation ein ausgedehntes, inoperables Vulvacarcinom diagnostiziert werden mußte.

EIGENE BEOBACHTUNGEN

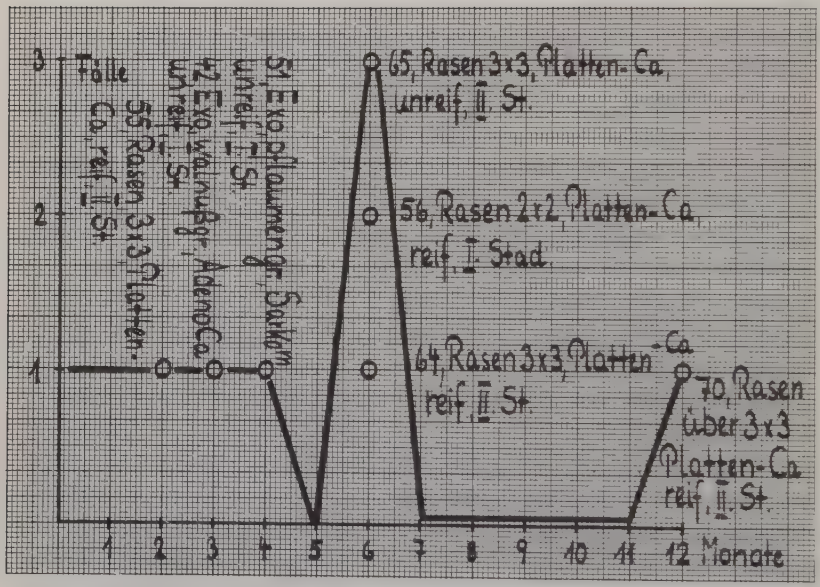
Der relativen Seltenheit des carcinoma vulvae entsprechend, finden sich in unserem Beobachtungsgut nur 7 derartige Fälle. Wir setzten an den Anfang wieder eine gynäkologische Untersuchung mit einem carcinomnegativen Befund und berechneten die Zeitspanne bis zur ersten Diagnose des Vulvacarcinoms. Dennoch mußten wir die Errechnung der Entstehungs- und Wachstumsdauer des Carcinoms in 4 Fällen auf die glaubhaften Aussagen der Patientinnen stützen. Abbildung 11 zeigt die zeitliche Verteilung unserer Fälle, wobei jeweils das Alter, die Wachstumsform, die Ausdehnung, die Histologie und das Stadium hinzugefügt wurden.
Es zeigt sich dabei, daß alle 7 Vulvacarcinome innerhalb eines Jahres gewachsen sind, errechnet man einen Durchschnitt der Entstehungszeiten, so kommt man etwa auf 5,5 Monate. Betrachtet man die Wachstumsformen, so handelt es sich dabei um 5 Rasenartige und 2 Exophyten. In 6 Fällen gingen jahrelang lokale Veränderungen an der Vulva voraus. Es handelte sich dabei 4mal (=57,1 %) um kraurotische Veränderungen mit Pruritus, die 2- 27 Jahre lang bestanden hatten und zwei Mal um reizlose Knötchen, aus denen später die Exophyten wurden. Im Bereich der großen Labien entwickelte sich die Neoplasie 6mal, periurethral 1mal. In 5 Fällen waren es Plattenepithelcarcinome und zwar 4mal reife und 1mal unreife, ein Mal lag ein unreifes Adenocarcinom und einmal ein unreifes Sarkom vor. Das Durchschnittsalter unserer Patientinnen betrug 59 Jahre, Auffällig und aus der Abb. 11 zu ersehen ist, daß die maligne Entartung gutartiger Veränderungen an der Vulva länger dauert, je älter die Patientin ist. Bei den beiden Exophyten handelte es sich um ein unreifes Adenocarcinom von Walnußgröße, das sich in 3 Monaten entwickelte und um ein unreifes Sarkom von Pflaumengröße, das sich in 4 Monaten entwickelte. Die rasenartigen Plattenepithelcarcinome waren 1mal 2:2 cm, 3mal 3:3 cm und 1mal über 3:3 cm groß. Außer dem 2:2 cm großen Carcinom, das dem Stadium I angehörte, mußte man sie zum II Stadium rechnen. 4mal entwickelten sich

diese rasenartigen Carcinome in 2-6 Monaten, der über 3:3 cm große Befund entstand in 12 Monaten. Die beiden Exophyten (1 Adenocarcinom, 1 Sarkom) gesundeten, während alle 5 rasenartige Plattenepithelcarcinome innerhalb von 2 Jahren starben.

DISKUSSION

Der Vergleich unserer Beobachtungen mit den angeführten Literaturstellen zeigt, daß wir bezüglich des häufigen Vorkommens von praecancerotischen Veränderungen, der Hauptlokalisation an den großen Labien, der Reife des Plattenepithelcarcinoms, des Durchschnittsalters und der hohen Mortalität zu gleichen Ergebnissen kommen. Ganz aus dem Bild fällt jedoch die schnelle Entwicklung unserer Vulvacarcinome mit welcher nur die beiden als selten geschilderten Fälle von Berven und Eichenberg vergleichbar sind. Sonst wird eher von einem langsameren Wachstum des Vulvacarcinoms gesprochen (Eichenberg, Labhardt u.a.). Obwohl in 4 bis 7 Fällen die Errechnung der Entwicklungs- und Wachstumsdauer auf Aussagen der Patientinnen beruht, ist es doch sehr auffallend, daß in 6 von 7 Fällen die Entstehung, zumindest das makroskopisch deutliche Wachstum, innerhalb von 6 Monaten stattfand.
Wegen der geringen Zahl der Fälle kann dieses Ergebnis nichts über die allgemeine Wachstumsgeschwindigkeit des Vulvacarcinoms aussagen, wohl aber weist es darauf hin, daß sehr schnell wachsende Vulvacarcinome keine Seltenheit sein können.

Abb. 11


3
2
1
Falle
Ca. ref. II St.
55 Rasen 3x3 Platten.
unreif. I St.
42 Exo. Wanderg. Adeno Ca.
unreif. I St.
51 Exo. pflanzenart. Sarkom
unreif. I St.
65, Rasen 3x3, Platten-Ca.
unreif, II. St.
56, Rasen 2x2, Platten-Ca.
reif, I. Stad.
64, Rasen 3x3, Platten-Ca.
reif, II St.
70, Rasen über 3x3 Platten-Ca.
reif, II. St.
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 Monate

ÜBER DIE WACHSTUMSGESCHWINDIGKEIT DES CARCINOMA VAGINAE

Das Carcinom der Vagina ist selten. Mattmüller gibt es mit 2,8 % (zit. nach 63), H. Martius mit 3 % aller bösartigen Genitalcarcinome an. Das Durchschnittsalter liegt mit 54 Jahren niedriger als beim Vulvacarcinom. Die Hauptlokalisation ist die hintere Scheidenwand in der Nähe des Scheidengewölbes (Labhardt).
Die Schwankungen des Wachstumstempo finden offenbar in weiten Grenzen statt, dennoch schrieb Labhardt: "Das Wachstum des Scheidenkrebses ist meist ein rasches." Für die Dauer des Leidens von der Diagnose bis zum Tode rechnet er kaum mehr als 1 - 2 Jahre, bei Graviden sei das Wachstum besonders rasch. Zweimal fanden sich in der Literatur Angaben über Vaginalcarcinome bei Kindern: ein primäres, papilläres Adenocarcinom der Vagina mit Infiltration beider Parametrien bei einem 10 Monate altem Säugling(47), ein Carcinom des (42)Gartnerschen Ganges bei einem 20 Monate alten Kleinkind. Aufschlußreicher für die Wachstumsgeschwindigkeit des Vaginalcarcinoms sind die bekannten Fälle von Falk und von Lehmann. Falk berichtet von einer gesunden II.-Para, die keinerlei Veränderungen der Vagina zeigte, jedoch 6 Wochen nach dem Partus an einem inoperablen Scheidencarcinom erkrankt war. Bei Lehmann wurde ein markstückgroßes Vaginalcarcinom 39 Tage nach dem Abschluß einer Portioerosionsbehandlung entdeckt. Zur Zeit der Erosionsbehandlung sah man keine Veränderungen an der Vaginalwand.
Beide Fälle sprechen also für ein schnelles Wachstum des Vaginalcarcinoms.
In unserem Beobachtungsgut findet sich nur ein geeignetes Carcinom der Scheide, wir wollen es hier als kasuistischen Beitrag wiedergeben.
Bei der 50-jährigen Patientin (A.M.54/195 PP) waren wegen Meno-Metrorhagien mehrere Abrasiones mit normalem histologischen Befund vorausgegangen. Da man die Blutungen nicht anderes beherrschen konnte, wurde ausserhalb der Uterus am 13.4.1964 totalexstirpiert.

Die Histologie des exstirpierten Uterus und der Portio war unauffällig . Am 25.5.1964 konnte in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen links hinten tief in der Vagina ein Ulcus von der Größe 3 : 1 cm entdeckt werden. Die Probexcision aus diesem Gebiet ergab ein verhornendes Plattenepithelcarcinom der Vagina im Stadium I. Auch dieses Carcinom entwickelte sich also innerhalb von 6 Wochen.

Sofern die wenigen Fälle in der Literatur und unser eigener Fall einen Schluß zulassen, müssen wir ganz allgemein mit einer erheblichen Wachstumsgeschwindigkeit des Vaginalcarcinoms rechnen.

ÜBER DIE WACHSTUMSGESCHWINDIGKEIT DES CARCINOMA OVARII

1.) ANGABEN AUS DER LITERATUR

Zu den bösartigen Ovarialtumoren gehören, von den seltneren Malignomen abgesehen, hauptsächlich die verschiedenen sekundär entarteten Kystome, die primären Ovarialcarcinome, die Granulosazelltumoren und die Disgerminome. Die außerordentlich große histologische Verschiedenheit der malignen Ovarialgeschwülste und auch die Tatsache, daß es sich verhältnismäßig oft um die Verkrebsung eines primär gutartigen Tumors handelt, machen die Suche nach Wachstumsgesetzen ungleich viel schwieriger als bei anderen gynäkologischen Carcinomen. Sowohl gutartige wie auch bösartige Ovarialtumoren können ein sehr rasches Wachstum zeigen. Wenngleich Malassez und de Sinéty für die einkammerigen Ovarialcysten eine Entwicklungszeit von 12 Monaten bis 9 Jahre, für die wenigkammerigen 4 Monate bis 1 Jahr 6 Monate angeben, findet sich doch eine sehr große Anzahl von Cysten des Ovars, die innerhalb eines Jahres ein enormes Wachstum zeigen. So berichtet Pfeilsticker von einem 14 Pfund schweren cystisch-soliden Ovarialkystom, das in 10 Monaten entstanden ist und Tédenat von 6 großen Pseudomucinkystomen, die innerhalb von 6 - 24 Monaten wuchsen. Excessives Wachstum von 30 Kystomen innerhalb von 3 Monaten wurde von Gappmayer mitgeteilt, ebenso das Aufsteigen eines Pseudomucinkystoms bis zum Rippenbogen innerhalb von 4 Wochen während des Puerperiums (weitere ähnliche Angaben bei Höhl, Smith , Sippel, v.Cauwenberghe, Mond, Skutsch, zit. nach 17).

Charakteristisch für die Verkrebsung eines Kystoms ist die auffällige und plötzliche Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit, der sich vorher vergleichsweise nur langsam vergrößernden Cyste (H.H.Schmid, Brunner u.v.a.). So formuliert auch Gappmayer ".... , daß in manchen Fällen eine geradezu schlagartige Entwicklung und ein sehr rasches Wachstum bei den malignen

Geschwulstformen des Ovars bekannt ist". H.H.Schmid zitiert einen Fall von Glück, dabei waren anläßlich einer Myomoperation völlig unauffällige Ovarien gefunden worden, 12 Wochen später wurde ein kindskopfgroßes Kystkarzinoma entdeckt. Auch Gauß findet 10 Fälle von Ovarialcarcinomen, die innerhalb von 2 Jahren nach Operationen wegen gutartigen Unterleibserkrankungen auftraten, dabei waren die Ovarien damals makroskopisch sicher unverändert gewesen. Für das schnelle Wachstum spricht auch, daß von diesen 10 Fällen bereits 7 im IV. Stadium waren !
Ebenfalls ein schnelles Wachstum haben die Sarkome des Ovars. Kermauner berichtet von einer 16-jährigen, bei welcher sich innerhalb von 6 Monaten ein Sarkom entwickelte, welches bis zum Rippenbogen heraufreichte. Horvath und Kubinyi beschrieben zwei Fälle 17-jährigen Mädchen, bei welchen sich in 4 Monaten mannskopfgroße Sarkome bildeten und Borckewitz schilderte,wie ein seit 4 Jahren bestehender Ovarialtumor plötzlich ein rapides Wachstum bis 2 - 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zeigte und sich ebenfalls als Sarkom erwies. (Alle Sarkomfälle zitiert nach 17).
Ein schnelles Wachstum, oft in wenigen Monaten zeigen auch die Disgerminome, die das Lebensalter von 15-25 Jahren bevorzugen (H.H.Schmid).
Die Granulosazelltumoren sind verhältnismäßig gutartig, sie werden in allen Größen gefunden, verraten sich aber meist schon früh durch ihre Hormonwirkungen. Klinisch zeigen sie oft einen jahrlang günstigen Verlauf.
Abschließend kann man also sagen, daß die malignen Ovarialgeschwülste meist ein sehr rasches Wachstum zeigen.

2.) EIGENE BEOBACHTUNGEN

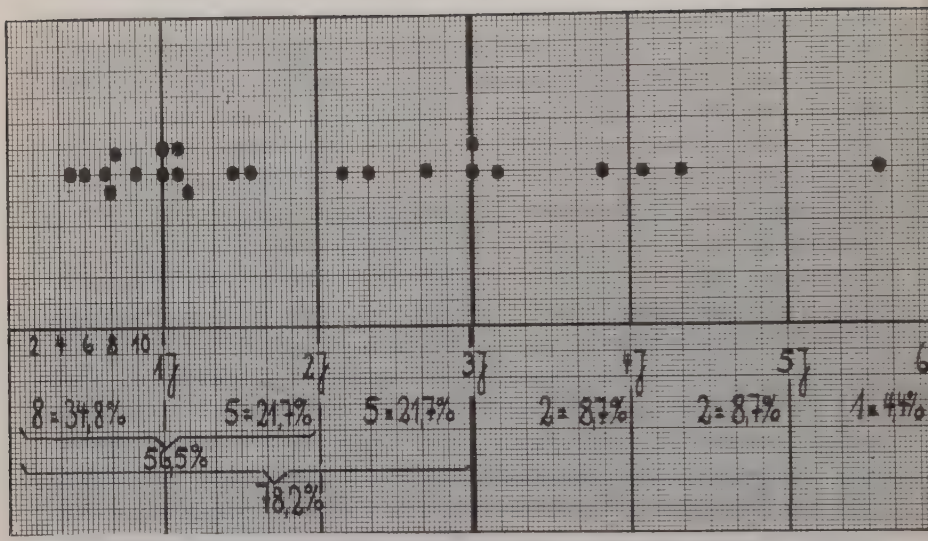
a.) Vorbemerkungen

Beim Ovarialneoplasma ist es schwierig, etwas über den Beginn bösartigen Wachstums auszusagen. Von unseren 26 Fällen sind die Ovarien nur in 5 Fällen bei einer früheren Laparotomie makroskopisch beurteilt worden. In den anderen 21 Fällen liegen nur frühere Tastbefunde vor, welche die Frage, ob zu jenem Zeitpunkt nicht doch schon ein kleines Carcinom bestanden hat, natürlich nicht beantworten können. In mindestens 5 weiteren Fällen waren die Ovarien schon zu dem früheren Zeitpunkt vergrößert, wodurch die Wahrscheinlichkeit, daß sie schon ein Neoplasma trugen, nur größer wird. Auch muß man die bisher bewährte Einteilung in Exophyt, Endophyt und Rasenartigen fallen lassen, da es sich fast immer um teils cystische, teils solide Gebilde handelt. Nur in wenigen Fällen ließe sich die carcinomatös indurierte Wand einer sonst unauffälligen Cyste als rasenartig oder eine papillomatöse Vorwucherung als exophytisches Wachstum differenzieren. Für die Wachtumsfortschritte eines Tumors gegenüber dem ersten Befund wählten wir als einfaches Einteilungsprinzip folgende Begriffe: Geringe Vergrößerung, Vergrößerung um das Doppelte, Vergrößerung um mehr als das Doppelte, wobei die normale Größe eines Ovars zu Grunde liegt.
Ohne über die Entstehlungszeit des Ovarialcarcinoms etwas absolut genaues aussagen zu können, wollen wir versuchen über die Wachstumsgeschwindigkeit des Carcinoma ovarii und seine Beziehung zum jeweiligen Stadium unter den oben genannten Bedingungen einen Anhalt zu bekommen.

b.) Beobachtungsgut

Von 26 Fällen werden 3 Fälle zunächst fallen gelassen, da sie nach 9,10 und 12 Jahren aufgetreten sind. Die restlichen 23 Fälle verteilen sich auf 6 Jahre und zwar in folgenden Prozenten pro Jahr: 1. Jahr = 8 Fälle = 34,8 %; 2. Jahr = 5 Fälle = 21,7% 3. Jahr = 5 Fälle = 21,7 %; 4. Jahr = 2 Fälle = 8,7 %; 5. Jahr = 2 Fälle = 8,7 %; 6. Jahr = 1 Fall = 4,4 %

Abb. 12



Also treten in den ersten 3 Jahren 78,2 % auf gegenüber nur 21,8 % in den nächsten 3 Jahren. Dieses Verhältnis ändert sich auch nicht wesentlich, wenn man jene 5 Ovarialneoplasmen herausnimmt, die schon bei der ersten Untersuchung vergrößert waren, es lautet dann 77,8 % in den ersten 3 Jahren zu 22,2 % in den nächsten 3 Jahren. Mit anderen Worten: Von 23 Ovarialneoplasmen sind 18 = 78,2 % innerhalb von 3 Jahren gewachsen. Wann sie in dieser Zeit und ob sie überhaupt in dieser Zeit entstanden sind, ob die Latenzzeit innerhalb dieser Zeit oder sehr viel weiter zurückliegt, sind dabei ungelöste Fragen. Beschränkt man sich auf die 18 Ovarialneoplasmen in den ersten 3 Jahren und fragt nach der Größe des Befundes in Abhängigkeit von der Entstehungszeit (Abb. 13), so ergibt sich, daß von den 8 Fällen (44,4%) des ersten Jahres 5 Fälle = 62,5 % eine Vergrößerung um mehr als das Doppelte, ein Fall eine Vergrößerung um das Doppelte

und 2 Fälle eine geringe Vergrößerung zeigen.

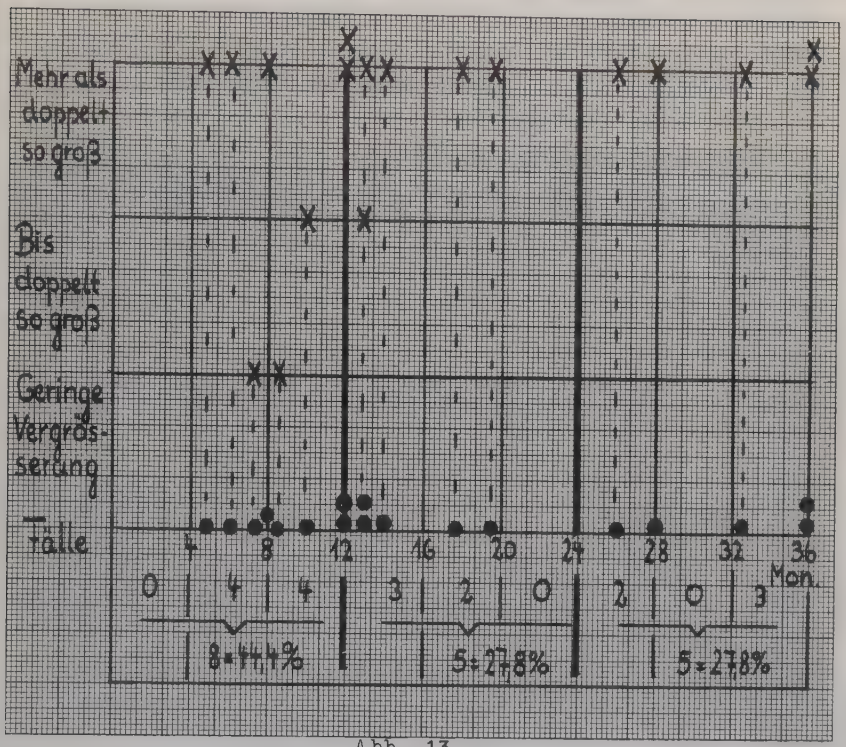


Abb. 13

Von den 5 Fällen (27,8%) des zweiten Jahres sind 4 Fälle = 8 % mehr als doppelt so groß und ein Fall weist eine Vergrößerung um das Doppelte auf. Im 3. Jahr zeigen alle 5 Fälle (27,8%) eine Vergrößerung um mehr als das Doppelte. Die jährlich prozentuale Zunahme der "mehr als doppelt so großen Befund" (62,5%, 80%, 100%) zeigt das rasche Wachstum der Ovarialneoplasmen. Schon im ersten Jahr finden sich allein 5 Fälle, die stark vergrößert sind und einige Fälle, die kleinere Veränderungen zeigen. Dabei kann man nicht sagen, ob die im zweiten oder dritten Jahr diagnostizierten Fälle wirklich zwei oder drei Jahre kontinuierlich gewachsen sind, vielleicht ist das Carcinom erst vor einigen Wochen aufgetreten. Jedenfalls zeigt die Tatsache, daß von 18 Ovarialneoplasmen 14 große Befunde zeigen, daß wohl ein sehr schnelles Wachstum vorliegen muß.

Am Rande erwähnt seien zwei Fälle von 10- und 12-jähriger Laufzeit, welche auch nur hühnerei- bzw. faustgroße Befunde aufwiesen.
Wie verhält sich nun die Größe des Ovarialbefundes zum Ausbreitungsstadium (Abb. 14) ?

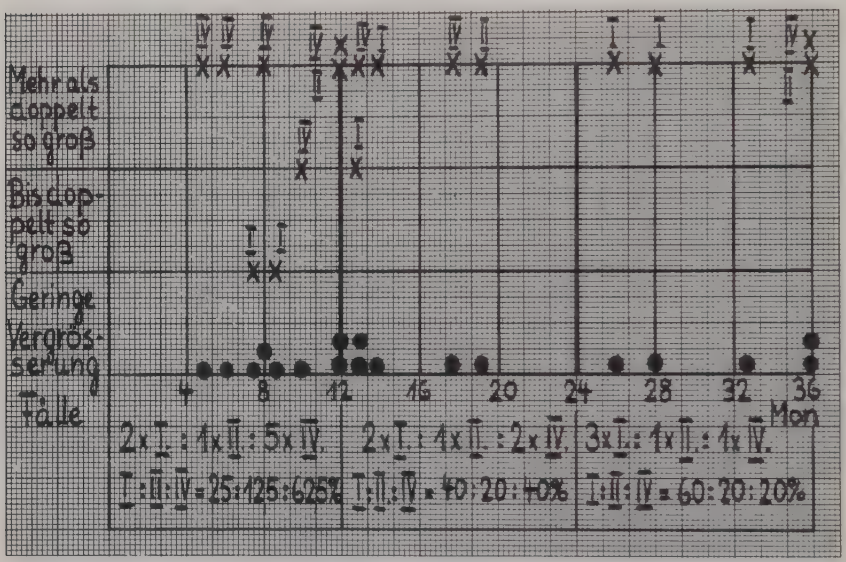


Abb. 14

Das Verhältnis I.:II.:IV Stadium (III. Stadien sind zufällig nicht dabei) beträgt im ersten Jahr 25 %:12,5% :62,5%; im zweiten Jahr 40%:20%:40% und im dritten Jahr 60%:20%:20%.
Das Vorkommen von Stadium IV nimmt also im Laufe von drei Jahren in eben dem Maße ab (von 62.5 % bis 20 %), wie das Vorkommen von Stadium I zunimmt (von 25 % bis 60 %). Überraschenderweise zeigen also die Ovarial-Neoplasmen mit der längsten Laufzeit die niedrigsten Stadien. Daraus könnte man ableiten, daß es offenbar Fälle gibt, die schnell groß werden und sich schnell auf die Umgebung ausdehnen, das heißt schnell in ein höheres Stadium übergehen. (Im ersten Jahr 5 Fälle mit "mehr als doppelt so großen"

Befunden und 5mal IV.Stadium). Daneben gibt es allerdings Fälle, die langsam groß werden und sich nicht so schnell ausbreiten, z.B. entartete Kystome (im dritten Jahr 5 Fälle mit "Vergrößerungen um mehr als das Doppelte", aber nur ein Mal IV. Stadium. Tatsächlich sind drei entartete Kystome darunter !). Daraus ergibt sich schon, daß sich Größe des Ovarialbefundes und Ausbreitungsstadium nicht decken müssen.

Von 14 "mehr als doppelt so großen" Befunden befinden sich 7 im IV., 3 im II. und 4 im I. Stadium, von zwei Fällen mit "doppelt so großen" Befunden sind 1 im IV. und 1 im I.Stadium, von zwei Fällen mit "geringer Vergrößerung" befinden sich beide im I. Stadium.

Unter 18 Ovarialneoplasmen in 3 Jahren befinden sich 12 Adenocarcinome, 1 Carcinoma simplex solidum, 3 Granulosazelltumoren, 2 unbekannte maligne Tumore.

Betrachtet man den histologischen Reifegrad und Entstehungszeit (Abb. 15), so finden sich 7 mittelreife Carcinome mit zwei deutlichen Gipfeln am Ende des ersten und des dritten Jahres, 5 unreife Carcinome mit zwei deutlichen Gipfeln am Ende des ersten und in der Mitte des zweiten Jahres. Reife Carcinome gab es nur in einem Fall.

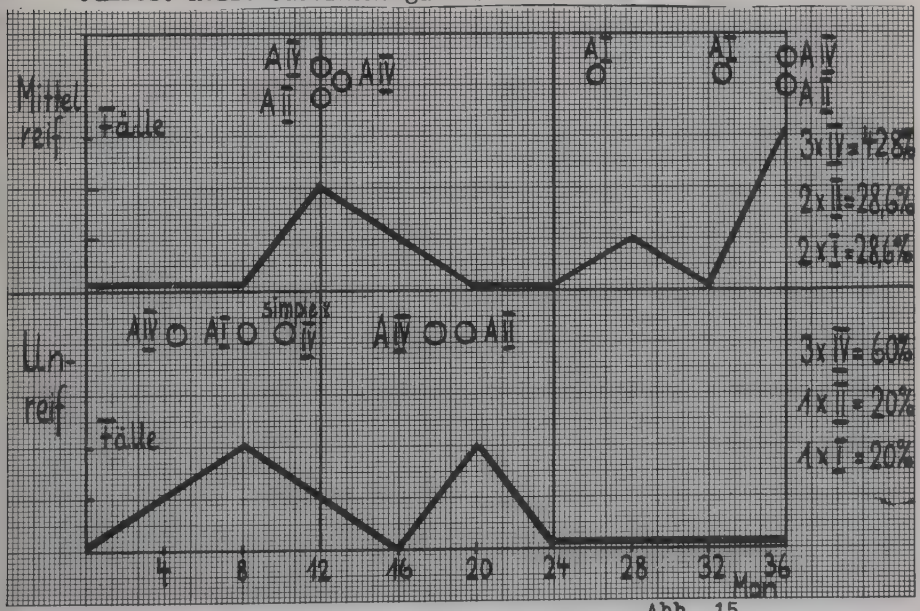


Abb. 15

Das Verhältnis der Stadien zueinander für die mittelreifen Adenocarcinome beträgt I:II:IV = 28,6%:28,6% :42,8%, für die unreifen Carcinome I:II:IV = 20% :20%:60%. Die unreifen Carcinome des Ovars haben also 17.2 % mehr IV. Stadium als die mittelreifen.
Zum Abschluß nun noch einige Angaben zu unserem Beobachtungsgut. Die 26 Ovarial-Malignome haben folgende Stadienverteilung: I. Stadium = 12 Fälle = 46,2 % (mit 5 entarteten Kystomen), II. Stadium = 3 Fälle = 11,5 %, III. Stadium = 2 Fälle = 7,7 %. IV. Stadium = 9 Fälle = 34,6 %. Das Durchschnittsalter ohne 1 Dysgerminom (18-jährige) also von 25 Fällen beträgt 52,3 Jahre.
Die 26 Ovarialtumoren teilen sich auf in 8 unreife Adenocarcinome, 8 mittelreife Adenocarcinome, 2 reife Adenocarcinome, 3 Granulosazelltumoren und 1 Dysgerminom. 4mal war der Reifegrad nicht angegeben. 19mal handelt es sich um Adenocarcinome (73,3 %), davon sind 7 entartete Kystome.
Der Versuch, eine durchschnittliche Entstehungszeit der Ovarialmalignome nach früheren, unauffälligen Befunden zu errechnen, ergab für die unreifen Adenocarcinome 29,5 Monate, für die mittelreifen Adenocarcinome 26,6 Monate und für die Granulosazelltumoren 8,5 Monate.
Noch einmal wollen wir besonders auf jene beiden Fälle unseres Beobachtungsgutes hinweisen, bei welchen 5 bzw. 6 Monate vor der Diagnose eines völlig inoperablen Granulosazelltumors bzw. eines unreifen Adenocarcinoms unauffällige Befunde erhoben worden waren.
Wie wir oben betonten, finden sich in unserem Beobachtungsgut nur 5 Fälle,bei welchen vor der Diagnose des Carcinoms Laparotomien wegen anderer Erkrankungen durchgeführt wurden. Da man hierbei die Wachstumsgeschwindigkeit des Ovarial-Carcinoms weitaus besser beurteilen kann, werden diese Fälle in Tabelle 6 noch einmal dargestellt.

Jour.Nr.	52/1953 +	59/785	53/296 PP	61/423 PP	52/1267
Diagnose	Ca-Ovarii IV	Ca-Ovarii I	Ca-Ovarii I	Ca-Ovarii I	Dysgerminom
Path.Hist.	Ca ohne näheres	Entartetes Kystom	Adeno-Ca.	Papilläres Adeno-Ca	"
Alter	48	49	55	42	18
Datum und vorherig. Befund	Nov.1951 Salpingo-oophoritis(Histologie).Re.Ovar und beide Tuben wurden entfernt	21.7.1958 Op.eines rechtsseitigen Pseudomucinkystoms Histo:gutartig. Li.Ovar:o.B.	12.5.1950 Uterusamput. wegen Myom. Bauchhöhle sonst völlig frei.	29.10.1957 Appendektomie Re.Ovar ist zweipflaumengroß und wird gestichelt, sonst alles o.B.	1944 Op.eine linksseit. Ovarialcyst mit Appende Keine Hist. Re.Ovar o.B.
Zwischenzeit	1 Jahr	1 Jahr 6 Wo.	3 Jahre 2 Mo.	4 Jahre 1 Mo.	9 Jahre
Größe der Tumoren	Vom li.Ovar ausgehend. Kindskopfgroß Aussaat.	Von li.Ovar Tumor bis über den Nabel.	Vom re.Ovar Faustgroß. cystischer Tumor.	Faustgroßer, cystischer Tumor von beiden Ovarien ausgehend	Vom re.Ovar Hühnereigr. Adnextumor

Tabelle 6

DISKUSSION

Das Ovarialcarcinom ist ein sehr schnell wachsender Tumor, der vor allem schon früh in die Umgegung einwächst und metastasiert.
Dies geht besonders aus der Tatsache hervor, daß von 12 mittelreifen und unreifen Ovarialcarcinomen nach 3 Jahren 6 im Stadium IV sind, und daß von 18 malignen Ovarialneoplasmen sich ebenfalls nach 3 Jahren schon 8 im IV. Stadium befinden.
Von 23 Ovarialcarcinomen treten 18 = 78,2 % nach vorher negativem Befund innerhalb von 3 Jahren auf. dabei sind 14 = 78 % "mehr als doppelt so groß".

Allerdings kann man von der Größe des Befundes nicht auf die Ausdehnung des Neoplasmas schließen. Unter den 5 großen Tumoren im 3. Jahr befanden sich z.B. 3 Fälle noch im I. Stadium, es handelte sich dabei um sekundär entartete Kystome. Der Versuch eine durchschnittliche Entstehungszeit zu berechnen ergab für die unreifen Adenocarcinome 29,5 für die mittelreifen 26,6 Monate. Bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeit von Ovarialneoplasmen stimmen wir also mit den oben angeführten Berichten aus der Literatur überein, wobei wir besonders auf die Entwicklung zweier inoperabler Ovarialneoplasmen in 5 und in 6 Monaten hinweisen wollen.

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN GUTARTIGEN UND BÖSARTIGEN VERÄNDERUNGEN AM WEIBLICHEN GENITALE

Bei unseren bisherigen Untersuchungen haben wir uns mit Ausnahme des Carcinoma ovarii und des Carcinoma corporis uteri auf eine Beobachtungszeit von zwei Jahren beschränkt. Dabei war der Ausgangspunkt die Diagnose des Carcinoms. Wir suchten dann nach gynäkologischen Untersuchungen ohne carcinomverdächtigen Befund in der Anamnese der letzten beiden Jahre der Patientin.

In diesem Zusammenhang sind wir nur flüchtig auf fakultative Praecancerosen eingegangen. Oftmals, besonders beim Carcinoma colli uteri, handelte es sich auch garnicht um eine Erkrankung der Portio, sondern nur um das Ergebnis einer aus irgendeinem Grunde durchgeführten gynäkologischen Untersuchung, wobei für unsere Fragestellung der Wachtumsgeschwindigkeiten der Befund einer intakten Portio das Wichtigste war.

Weiten wir unser Beobachtungsgut gynäkologischer Carcinome auf 6 Jahr aus, so erhalten wir 181 Fälle (Abb. 16), Fragen wir uns wie hoch die jährliche prozentuale Entstehungsrate dieser Carcinome nach gutartigen Erkrankungen oder befundlosen Untersuchungen ist, und stellen wir das Ergebnis in Schritten zu 4 Monaten graphisch dar, so sieht man deutlich, daß nach 2 Jahren bereits 118 = 65,2 % und nach 3 Jahren 149 = 82,4 % aller Carcinome entstanden sind. Mit anderen Worten heißt das: In den ersten 3 Jahren entstehen 82,4 % der gynäkologischen Carcinome und in den nächsten 3 Jahren nur noch 17,6 %.

Sollte man daraus ganz allgemein ableiten können, daß die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Carcinomes etwa 3 Jahre nach einer gutartigen, gynäkologischen Erkrankung oder einer befundlosen Untersuchung rapide abfällt, bzw. die Chance ein Carcinom zu bekommen in den ersten 3 Jahren besonders groß ist, ähnlich wie auch die meisten Rezidive eines behandelten Carcinomleidens erfahrungsgemäß in einer Zeitspanne von 2-3 Jahren auftreten und dann deutlich seltener werden ?

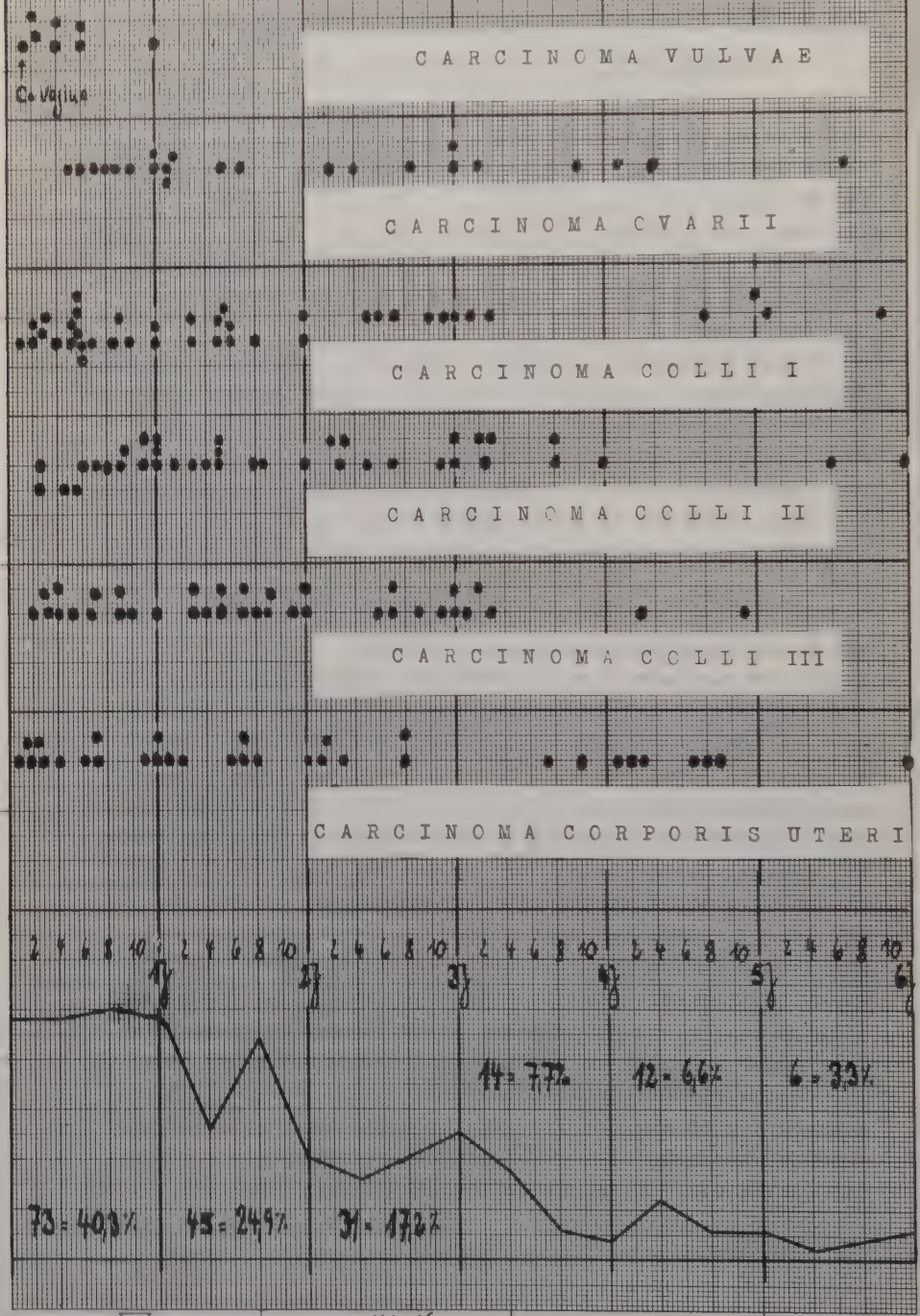

CARCINOMA VULVAE
Ca. Vaginae
CARCINOMA OVARII
CARCINOMA COLLI I
CARCINOMA COLLI II
CARCINOMA COLLI III
CARCINOMA CORPORIS UTERI
2 4 6 8 10
1)
2)
3)
4)
5)
6)
14 = 77%
12 = 66%
6 = 33%
73 = 40,3%
45 = 24,9%
31 = 17,2%

Abb. 16

ZUSAMMENFASSUNG

181 Genitalcarcinome, die in ihrer Anamnese bis zu 6 Jahren zurück, eine gutartige gynäkologische Erkrankung aufweisen und deswegen gynäkologisch untersucht worden waren, bilden das Beobachtungsgut. Die früheren gynäkologischen Befunde sind dabei der Ausgangswert für unsere Untersuchungen.
Unser Ziel ist es, mögliche Korrelationen zwischen Wachstumsgschwindigkeit, Wachstumsform, Stadienverteilung und Reifegrad der gynäkologischen Carcinome zu finden. Dabei teilen wir ein in 1. Collum-Carcinome 2. Corpus-Carcinome 3. Vulva-Carcinome (mit einem Anhang über das Vaginal-Carcinom) und 4. Ovarial-Carcinom.
Den eigenen Befunden stellen wir jeweils Anhaltspunkte über das Wachstum des zu besprechenden Genitalcarcinoms aus der Literatur voraus.
1.) Das Carcinoma colli uteri: Bei 77 Collum-Carcinomen kommen wir bezüglich ihrer Wachstumsgeschwindigkeit zu folgenden Ergebnissen: Die endophytischen Carcinome wachsen schnell in die Teife. Von den im 1. Jahr entstandenen Endophyten befinden sich 75 % schon in II. und III. Stadium, ohne jedoch an der Portio immer größere Veränderungen zu zeigen. Sie wiesen im 1. Jahr 33,4 % und im 2. Jahr nur 22 % größere Portioveränderungen auf. Auf alle 21 Endophyten berechnet finden sich 9 = 43 % nach einem Jahr im II. und III. Stadium.
Die rasenartigen Carcinome wachsen deutlich langsamer, vor allem entsprechen die Portiooberflächenveränderungen in etwa der Tiefenausdehnung. Bei kleinen Portioveränderungen befinden sich innerhalb eines Jahres auch noch 64,3 % im I. Stadium, bei größeren innerhalb von 2 Jahren auch 75 % im II. und III. Stadium. Auf alle 32 Rasenartige berechnet, finden sich 9 = 28 % nach einem Jahr im II. und III. Stadium.
Die Wachstumsgeschwindigkeit der exophytischen Carcinome scheint zwischen den beiden anderen Wachstumsformen zu liegen. Von den kleinen Exophyten gehört keiner ins III. Stadium, allerdings überwogen bei weitem (70%) die

großen und größten exophytischen Portioveränderungen, die sich auch überwiegend im II. und III. Stadium befanden. Auf alle 24 Exophyten berechnet finden sich 8 = 33,3 % nach einem Jahr im II. und III. Stadium. Die Portioveränderungen des exophytisch wachsenden Collum-Carcinoms sind also ein recht guter Spiegel des Tiefenwachstums und damit des Stadiums. Besonders schnelles Wachstum zeigen 9 Fälle (= 11,7 % aller Collum-Carcinome) von Collum-Carcinomen, die innerhalb von 3 Monaten entstanden sind und von denen sich 5 Exophyten z.T. (3) schon in höherem Stadium befinden.
Man kann also sagen, daß es gewisse lockere Zusammenhänge zwischen Wachstumsform und Wachstumsgeschwindigkeit beim Collum-Carcinom gibt. Außer bei den endophytischen Collum-Carcinomen entsprechen die oberflächlichen Portioveränderungen überwiegend dem Tiefenwachstum. Alle zeitlichen Angaben liegen innerhalb der in der Literatur angegebenen Schwankungen.
2.) Das Carcinoma corporis uteri: Von unseren 29 Fällen entstehen 15 = 51,6 % in den ersten zwei Jahren, bzw. 8 = 27.6 % im ersten Jahr nach der Diagnose gutartiger Endometriumsveränderungen. Ohne sagen zu können, wie lange die gutartigen Schleimhautveränderungen schon vor ihrer Diagnose bestanden haben, scheinen die Latenzzeiten relativ kurz und der Übergang zum Carcinom ein rascher zu sein. Die exophytischen Corpus-Carcinome wachsen verhältnismäßig langsam, die rasenartigen und myometriuminfiltrierenden Formen jedoch schneller. 'Am häufigsten ist das myometriuminfiltrierende Carcinom (16=55%).Es entsteht und wächst auch besonders schnell. Für langsames Wachstum werden 2 Fälle erwähnt, bei welchen nach 2 Jahren und 3 Wochen bzw. 2 Jahren und 3 Monaten aus normaler Schleimhaut kleine Carcinome entstehen. Für schnelles Wachstum sprechen 5 Fälle, die innerhalb von 4 Monaten entstanden sind. Dazu gehören allerdings zwei Sarkome. Bezüglich des späten Eintrittes der Menarche (42%) und des häufigen Vorausgehens der glandulär-cystischen Hyperplasie (45,1%) stimmen wir mit den Angaben in der Literatur überein.

3.) Das Carcinoma vulvae: Bei 7 Fällen von Carcinoma vulvae ergibt sich ein Durchschnittsalter von 59 Jahren. In 6 Fällen gingen jahrelang lokale Hautveränderungen voraus, in 4 Fällen mußten zur Berechnung der Entstehungs- und Wachstumsgeschwindigkeiten die Aussagen der Patientinnen mit verwertet werden. In 6 von 7 Fällen liegt die Entstehung innerhalb von 6 Monaten, der 7.Fall entstand in 12 Monaten. Derartige Fälle finden sich selten in der Literatur.
Die in der Literatur beschriebene große Wachstumsgeschwindigkeit des Carcinoma vaginae finden auch wir bei einem Fall von Vaginalcarcinom,bei welchem innerhalb von 6 Wochen ein Carcinom mit der Ausdehnung 3 : 1 cm entstand.
4.) Das Carcinoma ovarii: 18 Fälle von Ovarialcarcinom bestätigen das schnelle Wachstum dieser Neoplasmen. Von 18 Ovarialmalignomen, die nach vorher negativem Befund innerhalb von 3 Jahren entstanden oder gewachsen sind, waren 14 = 78 % "mehr als doppelt so groß". Die Größe des Befundes ist kein eindeutiger Hinweis auf die Ausbreitung des Noeplasmas. So befanden sich unter 5 großen Befunden im 3. Jahr noch drei im I. Stadium, da es sich um sekundär entartete Kystome handelte. Von 12 mittel- und unreifen Adenocarcinomen befanden sich nach 3 Jahren 6 im Stadium IV und von insgesamt 18 malignen Ovarialneoplasmen waren ebenfalls nach 3 Jahren schon 8 im IV. Stadium.
Besonders hingewiesen sei auf die Entwicklung zweier inoperabler Ovarialneoplasmen in 5 und in 6 Monaten.
5.) Stellen wir alle 181 Fälle in ihrer zeitlichen Folge nach gutartigen gynäkologischen Erkrankungen oder befundlosen Untersuchungen graphisch dar, so zeigt sich, daß nach 2 Jahren bereits 118 = 65,2 % und nach 3 Jahren 149 Fälle = 82,4 % aller Carcinome sich entwickelten,während nur 17,6 % in den folgenden 3 Jahren auftraten. Es erhob sich die Frage, ob die Wahrscheinlichkeit nach einer gutartigen gynäkologischen Erkrankung ein Carcinom zu bekommen, wirlich nach 3 Jahren so deutlich geringer wird.

LITERATURVERZEICHNIS

1.) Ayre,J.E.: Acta Cytologica Vol.6:2,191-195,1962
2.) Bauer,K.H.: Das Krebsproblem, Springer 1949
3.) Berven,E.G.E.: Acta radiol.(Stockh.)22,99-154 (1941)
4.) Black,Mariom E.: Surg.etc. 68,898-902(1939)
5.) Blau,A.: Zentralbl.f.Gynäkol. 47/1,744-752,1923
6.) Bonnal, Gaston: Rev.franç,Gynec. 32,868-873 (1947)
7.) Boyes,D.A.,Hardie,M.,Agnew,A.M.: Amer.J.Obstetr.72, 1353-1356 (1956)
8.) Burghardt,E.: Geburtsh.u.Frauenh. 23,1963,S.1-30
9.) Corscaden,J.A.,Gusberg,S.B.:Amer.J.Obst.and Gynec. 53,419-431,1947
10.)Cotte,G.,Notter,A.:Gynec et Obstetr. 37,161-167(32)
11.) Daro,A.F.,Primiano,N.P.,Gollin,H.A.,Nora jr.E.: Amer.J.Obstetr. 67,15-20 (1954)
12.) Dick,A.: Amer.J.Surg. 87,673-675 (1954)
13.) Eichenberg,H.E.: Z.Geburtshilfe 108,276-302 (1934)
14.) Falk,E.: Zbl.f.Gyn. 35/2,1911,S.1511
15.) Ferrari,F.: Rev.franc.Gynec. 32,865-867 u. 870-873 (1937)
16.) Forst,W.: Zbl.f.Gyn. 46/1,1922,S.747
17.) Gappmayer,H.: Die Schnelligkeit des Wachstums der Ovarialgeschwülste.Diss.Hamburg,1939
18.) Gauß,K.: Zur Früherkennung des Ovarialcarcinoms. Diss. Univ.Tübingen,1963
19.) Gerstenberg,E.: Fortschr. Röstr. 101 (1964),S.39
20.) Goecke,H.: Mschr.Krebsbekpfg. 2,193-197 (1934)
21.) Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes (1928) III.,IV Band Verl. Urban u.Schwarzenberg
(W.Lahm: Uteruscarcinom, Labhardt: Vulvacarcinom)
22.) Hamperl,H.: Wiener klin. Wochenschrift 12, 1957, S.201
23.) Hertig,A.T.,M.D.and Sheldon C.Sommers,M.D.: Cancer 2, 1942, S. 946-971
24.) Hillemanns H.G.,K.Rha: Zeitschr.f.Krebsforschung S. 245-252, Bd. 64 (1962)
25.) Hillemanns,H.G.: Fortschritte der Geburtsh. u. Gynäkol.Vol.18
Herausg. von A.Reist, Zürich, Verl.S.Karger,Basel
26.) Hinselmann,H.: Wien.klin.Wochenschr. 41, S.515-516,1928
27.) Hirson, Robert E.: Amer.J.Ostertr. 46,994-1002,1939

28.) Hohlbein, R., Ganse, R.: Zeitschr.f.Geburtsh.u.Gynäkol. 155, 1960, S. 182 F
29,) Hohlbein,R.:Münch.med.Wschr. 102, 723-727 (1960)
30.) Hörmann,G.,Freese,U.: Geburtsh.u.Frauenh. 17,121-137(1957)
31.) Holtermann,C.:Zbl.Gynök. 61/1, 1937,564-570
32.) Horsley,J.B.: Amer.J.Obstetr.a.Gynäkol. 7, 1924/1, S. 106-107
33.) Hubert,H.: Z.Geburtsh.u.Gynäkol. 129-139 (1948)129
34.) Karczay,L.u.Jány,J.: Z.Krebsforsch. 32,470-475(1931)
35.) Katz,H.: Zbl.Gynäk. 51/3,1927,S.2267
36.) Kinch,R.A.H.:Amer.J.Obstet.Gynec. 82,45-51, 1961
37.) Kottmeier,H.L.:Rev.Franc.Gynéc. 56,821-825 (1961)
38.) Kramann,H.: Zbl.Gynäk. 65/4,1941,1932-1935
39.) v.Kubinyi: Zentralb.f.Gynäk. 38/1,1914,S.810
40.) Lehmann,F.: Zbl.f.Gynäk. 35/2,1911,S.1543
41.) Leip,F.,Otto,K.: Zbl.f.Gynäk. 61/1,1937,S.242-248
42.) Leonhardt,A: Zbl.f.Gynäk. 81,2092-2096 (1959)
43.) Letterer,E.:Allgemeine Pathologie (Das Geschwulstwachstum) 1959, Stuttgart, Thieme
44.) Liepelt,A.: Arch.f.Gynäk. 162, 321-330(1936)
45.) Limburg,H.: Arch.f.Gynäk. 173,112-114 u. 140-158(1942)
46.) Machenhauer: Zbl.f.gynäk. 35/2,1911,S.1541
47.) Maršálek ,Jan:C.Gynäkologie 7,33-40
48.) Martius,A.G.:Brit,J.Cancer 14,165-168(1960)
49.) Martius,H.: Lehrbuch der Gynäkologie, Thieme 1962,5.Aufl.
50.) Mayer,A.: Münch.med.Wochenz. 84/2, 1937,1161-1162
51.) Mibayaski,R.: Kinki,Fujikwa Gakkwai Zassi, Bd. 8, Nr.1, S.20-22, 1925
52.) Miculicz-Radecki,F.v.: Wiener med. Wschr. 112,534-536(1962)
53.) Mussey,E.:Proc.Mayo Clin. 35,513-518 (1960)
54.) Navratil,E.: Wien med. Wschr. 110,494-495 (1960)
55.) Oeser, H.,E.Krokowski,E.Gerstenberg: Münch.med.Wschr. 106 (1964),S675
56.) Peller: Die Medizinische 1955/1, 768-773
57.) Petersen,Olaf: Acta radiol. (Stockh.)Suppl.127,9-168(1955)
58.) Pistofidis,Angelos: Gedanken über die Latenzzeit des Portiokarzinoms.Diss. 1937 Hamburg
59.) Rauscher,H.: Arch.f.Gynäk. 169,453-457 (1939)
60.) Roth,F.: Strahlenther. 97,161-174 (1955)

61.) Runge,H.: Dtsch.med.Wschr. 66/2,1940,1065-1068
62.) Scipiades jr., Elemér u.Stevenson,K.S.: Arch.f.Gynäk. 167, 416-464 (1938)
63.) Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes , Band II, 1953, Verl. Urban u. Schwarzenberg
64.) Schottländer-Kermauner: Uteruskarzinom 1912, Berlin, Verl. S.Karger
65.) Stähler,F.: Arch.f.Gynäk. 53, 1933, S. 561-570
66.) Symposion von Gynäkologen und Pathologen vom 16.7.55 in Tübingen: Zeitschr.f.Krebsforsch. Bd. 61
67.) Tédenat: Bull.de la soc.dóbst. et de gynécol. Bd. 15 Nr.8,S.503-507 (1926)
68.) Telinde,R.W., Jones,H.W., Galvin,G.A.: Amer.J.Obstetr. 66,953-969 (1953)
69.) Universitäts-Frauenklinik Basel: Gyn.KG 841/57; Gyn.KG 156/61; Geb.KG 4432/60, Büro Geb.Gyn. B.G.G.
70.) Vöge,A.: Geb.u.Frhk. 13, 1953, S.978
71.) Vorster,R.: Zbl.f.Gynäk. 77,1773-1775 (1955)
72.) Ward,G.G.: Amer.J.Obstetr. 41,660-663 (1941)
73.) Wassilew,B.: Z.ärztl.Fortbild. (Jena) 55,821-822 (1961)
74.) Waters,E.G.: Amer.J.Obstetr. 39,1055-1057 (1940)
75.) Waxemberg,L.: Rev.méd.del Rosario 27,882-888 (1937)
76.) Weinzierl,E.: Msch.f.geb.u.Gynäk. 1926, 74, S.322 f
77.) Weishaar, J. u.Wölfel,Ch.: Strahlentherapie 113, 522-537 (1960)
78.) Zuckermann,C.:Rev.mex.Cir.Ginec.Cáncer 29,35-39,1961

Lebenslauf

Ich, Christoph Lippelt wurde am 25.11.1938 in Braunschweig als Sohn des Fabrikdirektors Ernst Lippelt und seiner Ehefrau Ruth Lippelt geb. Schüle geboren. Im Jahre 1947 verstarb mein Vater.
Von 1945 bis 1950 besuchte ich die Volksschulen in Meißen/Sachsen, Laufenmühle/Welzheim und Braunschweig. Von 1950 bis 1958 das Gymnasium in Braunschweig und die Freien Waldorfschulen in Benefeld/Niedersachsen und Stuttgart. Das Abitur bestand ich Ostern 1958.
Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1958 in Tübingen, wo ich bis zum 6. Semester blieb. Das 7. Semester belegte ich in Berlin und das 8. Semester in Hamburg, bis zum 11. Semester studierte ich dann wieder in Tübingen.
Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich am 15.4.1959, die ärztliche Vorprüfung am 10.10.1960 und die ärztliche Prüfung am 13.12.1964 in Tübingen ab.
Vom 15.1.1964 bis 15.7.1964 war ich als Medizinalassistent an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen und bin jetzt seit 15.8.1964 als Medizinalassistent an der Universitäts-Hautklinik in Tübingen.